

Über das Verhalten
von Renin, Aldosteron und Blutdruck
unter akuter Atenololwirkung

von

Wolfgang Goller

aus

Hof/Saale

*Diss. Erlangen
1983*

1983 № 434





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Über das Verhalten
von Renin, Aldosteron und Blutdruck
unter akuter Atenololwirkung

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wolfgang Goller

aus

Hof/Saale

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. W. Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 12.09.1983

INHALTSÜBERSICHT

1. EINLEITUNG
2. EXPERIMENTELLER TEIL
 - 2.1. Probanden
 - 2.2. Vorbereitung und Durchführung der Versuche
 - 2.3. Statistische Verfahren
3. ERGEBNISSE
 - 3.1. Reninaktivität
 - 3.2. Aldosteron
 - 3.3. Systolischer Blutdruck
 - 3.4. Diastolischer Blutdruck
 - 3.5. Mitteldruck
 - 3.6. Korrelation Blutdruckabfall - Reninabfall
 - 3.7. Antihypertensive Wirkung und basale Plasma-Reninaktivität
 - 3.8. Verhalten von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und peripherem Widerstand
4. DISKUSSION
 - 4.1. Akutwirkungen von Atenolol
 - 4.1.1. Blutdruckverhalten
 - 4.1.2. Verhalten der Reninaktivität
 - 4.1.3. Verhalten der Aldosteronsekretion
 - 4.2. Beziehungen zwischen Blutdruckverhalten und Verhalten der Reninaktivität



4.3. Reninaktivität bei Patienten mit essentieller
und bei Patienten mit renaler Hypertonie

4.4. Blutdruckabfall und basale Reninaktivität

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. TABELLEN

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Einleitung

Seit der Entdeckung der antihypertensiven Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern durch Prichard und Gillam 1964 (64) hat die Bedeutung dieser Substanzen in der modernen Hochdruckbehandlung ständig zugenommen. Gute Wirksamkeit, nur selten auftretende Nebenwirkungen und zumeist ausgezeichnete Verträglichkeit haben dazu beigetragen, β -Sympathikolytika bevorzugt in der Basis- und Kombinationstherapie des Hochdruckleidens einzusetzen.

Anhand der nachfolgenden Akutversuche sollte der Einfluß des β -Rezeptoren-Blockers Atenolol auf das Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAA-System) und des Blutdrucks geprüft werden.

Atenolol ist pharmakologisch charakterisiert durch Kardioselektivität, fehlende "intrinsic activity", fehlende membranstabilisierende Eigenschaft und auf Grund der polaren Molekularstruktur durch nur geringe Penetration ins Zentrale Nervensystem (6). Der Wirkstoff hat ein Molekulargewicht von 266 und eine Plasma-Halbwertszeit von 6 Stunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 63%, ein "first-pass-effect" ist nicht gegeben. In Abb. 1 ist die Struktur von Atenolol im Vergleich zu Propranolol und Isoprenalin dargestellt.

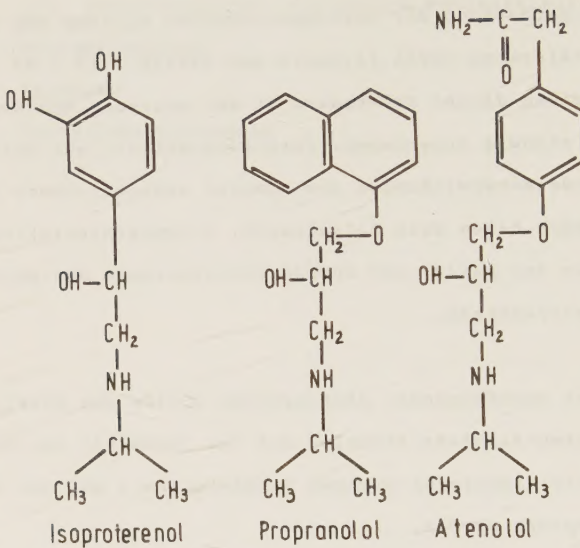


Abb. 1: Chemische Struktur des β -Rezeptorenstimulators Isoprenalin im Vergleich zu den β -Rezeptoren-Blockern Propranolol und Atenolol: die bei allen drei Molekülen gleiche Seitenkette ist für die Affinität zum Rezeptor verantwortlich, während die Substitution im aromatischen Ring die stimulierende Wirkung bestimmt (intrinsic activity).

Im einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

- 1.) Lassen sich im Akutversuch unter der Einwirkung von Atenolol Veränderungen im RAA-System und im Blutdruckverhalten nachweisen?
- 2.) Existieren unter den Bedingungen des Akutversuchs Beziehungen zwischen der Aktivität des RAA-Systems und dem Blutdruckverhalten?
- 3.) Reagieren Patienten mit renaler und Patienten mit essentieller Hypertonie bei Akutversuchen unterschiedlich im Verhalten des RAA-Systems?
- 4) Ist die blutdrucksenkende Wirkung von Atenolol unter den Bedingungen des Akutversuchs von der Höhe der basalen Reninaktivität abhängig?

2. Experimenteller Teil

2.1. Probanden

Untersucht wurden 23 Probanden, 10 davon mit essentieller Hypertonie (siehe Tab. 2), 6 mit renaler Hypertonie (siehe Tab. 3) und 7 mit normalem Blutdruck (siehe Tab. 1).

Bei allen Patienten mit essentieller und mit renaler Hypertonie betrugen die direkt gemessenen systolischen Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg und die diastolischen Blutdruckwerte ≥ 90 mmHg. Bei den Patienten mit essentieller Hypertonie waren endokrine und renale Hochdruckursachen ausgeschlossen worden. Der renalen Hypertonie lagen in 3 Fällen eine chronische Pyelonephritis mit geringer Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium I der chronischen Niereninsuffizienz - Pat. Nr. 19, 21, 22), in je einem Fall Zysten-
nieren mit Nephrolithiasis (Pat. Nr. 18), eine chronische Glomerulonephritis (Pat. Nr. 20) und eine mesangio-
proliferative Glomerulonephritis (Pat. Nr. 23) zugrunde.

Nach dem Verhalten der basalen Reninaktivität wurden die Patienten mit renaler und essentieller Hypertonie zusätzlich in 3 Kollektive unterteilt:

1.) Patienten mit normaler Reninaktivität:

$$0,66 \pm 0,24 \text{ ng/ml/h (NRH)}$$

2.) Patienten mit niedriger Reninaktivität:

$$\leq 0,4 \text{ ng/ml/h (LRH)}$$

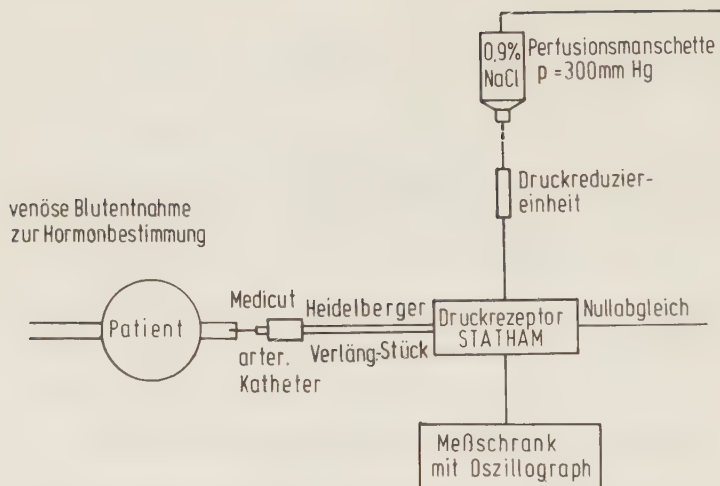
3.) Patienten mit hoher Reninaktivität:

$$\geq 0,9 \text{ ng/ml/h (HRH)}.$$

Bei keinem Probanden lagen Kontraindikationen für die Verabreichung von Atenolol vor. Alle Versuchsteilnehmer wurden über Art, Risiken und eventuell mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Von jedem Probanden lag vor Beginn der Untersuchungen eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

2.2. Vorbereitungen und Durchführung der Versuche

Da die Reninsekretion verschiedenen äußeren Einflüssen unterliegt, mußten die Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen vorgenommen werden. Besonders wichtig war der Ausschluß pharmakologischer Störgrößen. Mindestens 10 Tage vor Versuchsbeginn wurden alle Medikamente mit theoretisch möglichem Einfluß auf die Reninaktivität abgesetzt (61). Zur Stimulation des RAA-Systems und zur Standardisierung der Versuchsbedingungen erhielten alle Probanden vor dem Versuch mindestens 5 Tage lang eine salzarme Diät. Eine solche Distanz war ausreichend, da es weniger auf Messungen von Absolutwerten, sondern vielmehr auf die Registrierung kurzfristiger Aktivitätsänderungen des RAA-Systems ankam. Zum Ausschluß von Orthostaseeinflüssen mußten die Probanden bis zu Versuchsbeginn 1 Stunde lang flach liegen bleiben.



Versuchsanordnung zur Durchführung der Messungen

Abb. 2: Versuchsanordnung zur Durchführung der Messungen

Blutentnahmen für die Renin- und Aldosteronbestimmungen erfolgten über einen in der Kubitalvene liegenden Venenkatheter. Weitere Einzelheiten zum Versuchsablauf sind in Abb. 2 wiedergegeben. Zur fortlaufenden direkten Blutdruckmessung wurde die Arteria radialis mit einer Medicut-Kanüle (MAR 1002-18, Fa. Sherwood Med. Ind.) punktiert. An die Kanüle war ein "Heidelberger Verlängerungsstück Record C" angebracht, das den intraarteriellen Druck dämpfungsfrei auf den Druckrezeptor (STATHAM P 23 ID/3, Fa. Siemens) überträgt. Um genaue Absolutwerte zu erhalten, mußten Katheterspitze und Druckrezeptor auf gleicher Höhe liegen. Da die intravasale Messung stets eine Differenzmessung gegen den atmosphärischen Druck ist, mußte vor jeder Messung eine exakte Nullabgleichung mit der Außenluft erfolgen. Darüber hinaus mußte das gesamte Übertragungssystem absolut frei von Luftblasen sein. Um das Innenlumen des Katheters für den gesamten Meßvorgang freizuhalten, wurde die Kanüle im Nebenschluß über das STATHAM-Element mit einer 0,9%igen NaCl-Lösung kontinuierlich gespült. Hierzu wurde mit einer handelsüblichen Perfusionsmanschette ein Druck von ca. 300 mmHg um die Lösung erzeugt. Eine zwischen STATHAM-Element und Perfusionsmanschette geschaltete Druckreduziereinheit (Fa. Siemens) garantierte einen kontinuierlichen Druckfluß von ca. 4 ml/h durch den Mikrokatheter. Mit Hilfe dieser Anordnung konnte der Mikrokatheter beliebig lange offengehalten werden. Die arterielle Druckmessung wurde in einen Meßschrank (Mikrograph 800, Fa. Siemens) eingegeben. Hierdurch war jederzeit die oszillographische Kontrolle

möglich, außerdem konnte jede Messung auf Millimeterpapier festgehalten werden.

Nachdem sich Puls und Blutdruck nach Abschluß der Versuchsvorbereitungen stabilisiert hatten, erfolgten zunächst wiederholte Blutdruckmessungen, um einen exakten Ausgangswert zu erhalten. Außerdem wurden 15 ml Venenblut zur Bestimmung der basalen Reninaktivität und der basalen Aldosteronkonzentration in einem mit 0,15 ml EDTA beschickten Kunststoffröhrchen abgenommen und anschließend in ein Eisbad gestellt. Danach erhielten die Probanden 10 mg Atenolol über 5 Minuten langsam i.v.. Hierbei wurde vor allem auf Nebenwirkungen geachtet. 1, 5, 10, 15, 25, 35, 45 und 55 Minuten nach erfolgter Atenololapplikation wurden die weiteren Blutdruckmessungen und Blutabnahmen vorgenommen.

Nach Abschluß aller Versuche wurde das eisgekühlte Blut sofort in einer Kühlzentrifuge bei 4°C und 2500 Umdrehungen pro Minute 12 Minuten lang zentrifugiert. Für die Reninbestimmung wurden 3 mal 0,5 ml Plasma, für die Aldosteronbestimmung 2 mal 1 ml Plasma abpipettiert. Das Plasma wurde anschließend bis zur Weiterverarbeitung tiefgefroren aufbewahrt.

Reninaktivität und Aldosteronkonzentration wurden radioimmunologisch bestimmt. Für die Messung der Reninaktivität wurde die Methode von NEN (New England Nuclear, Angiotensin J^{125} - Radioimmunoassay - Kit) (60) in der Modifikation von Cohen und Mitarb. (22) eingesetzt. Die inter-assay-Präzision ergab für die Aktivität von 7,40 ng/ml/h den Variationskoeffizienten von 10,9% (n=9) und für die Aktivität von 0,55 ng/ml/h den Variationskoeffizienten von 20% (n=8). Die intra-assay-Präzision ergab für die Aktivität von 7,4 ng/ml/h den Variationskoeffizienten von 4% (n=8), für die Aktivität von 0,55 ng/ml/h den Variationskoeffizienten von 5,5% (n=8). Die Empfindlichkeit der Methode liegt bei 2 pg/ml/h.

Für die Messung der Aldosteronkonzentration wurde die Methode von SORIN-Biomedica (IDW - Kit) (73) eingesetzt. Die inter-assay-Präzision ergab für die Konzentration von 35 pg/ml den Variationskoeffizienten von 27,3%, für die Konzentration von 223 pg/ml den Variationskoeffizienten von 13,7% und für die Konzentration von 594 pg/ml den Variationskoeffizienten von 10,7% (jeweils n=15). Die intra-assay-Präzision ergab für die Konzentration von 37 pg/ml den Variationskoeffizienten von 8%, für die Konzentration von 210 pg/ml den Variationskoeffizienten von 9% und für die Konzentration von 609 pg/ml den Variationskoeffizienten von 6% (jeweils n=8). Die Empfindlichkeit der Methode liegt bei 5 pg/ml.

Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse wurden verschiedene statistische Verfahren eingesetzt.

Im Falle verbundener Stichproben, die einer normalverteilten Population entsprachen, kamen der Bartlett - Test, die zweifache Varianzanalyse und im Falle signifikanter Unterschiede der Tukey - Test zur Anwendung.

Verbundene Stichproben, die nicht aus normalverteilten Populationen stammten, wurden mit dem Friedman - Test und im Falle signifikanter Unterschiede mit dem Wilcoxon - Wilcox - Test ausgewertet.

Im Falle nicht-verbundener Stichproben erfolgte der statistische Vergleich von drei und mehr Grundgesamtheiten, die normalverteilten Populationen entstammten, mit dem Bartlett - Test, der einfachen Varianzanalyse und im Falle signifikanter Unterschiede dem Duncan - Test.

Nicht-verbundene Stichproben, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden mit dem Kruskal - Wallis - Test und im Falle signifikanter Unterschiede mit dem Kolmogoroff - Smirnow - Test für zwei Stichproben ausgewertet.

Im Falle von zwei nicht-verbundenen Stichproben, die normalverteilten Populationen entstammten, wurden der F - Test und

je nach dessen Ergebnis der t - Test für homogene bzw. der t - Test für heterogene Varianzen eingesetzt.

Zwei nicht-verbundene Stichproben, die nicht aus einer normal-verteilten Grundgesamtheit stammten, wurden mit dem U - Test nach Mann und Whitney verglichen.

Außerdem wurde geprüft, ob die während der Versuche nachweisbaren Änderungen des Mitteldrucks und der Reninaktivität eine lineare Korrelation ergaben. Da die Stichproben aus normal-verteilten Grundgesamtheiten stammten, konnte die lineare Korrelationsanalyse angewendet werden.

3. Ergebnisse

3.1. Reninaktivität

Bei allen vier untersuchten Kollektiven kam es nach der Wirkstoffapplikation zu einem signifikanten Abfall der Plasma-Reninaktivität. Bei Patienten mit normalem Blutdruck war die Atenolol-Wirkung nach 55 Minuten ($p < 0,01$), beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 35, 45 und 55 Minuten ($p < 0,01$), bei den Patienten mit essentieller Hypertonie nach 35, 45, 55 Minuten ($p < 0,01$) und 25 Minuten ($p < 0,05$) und bei den Patienten mit renaler Hypertonie nach 45 und 55 Minuten ($p < 0,01$) signifikant.

In Abb. 3 sind die Resultate graphisch dargestellt, die gefundenen Einzelwerte sind den Tab. 4a + b zu entnehmen.

Der statistische Vergleich der vier Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied im Verhalten der Plasma-Reninaktivität. Die Patienten mit renaler Hypertonie ließen lediglich einen Trend zur stärker ausgeprägten Suppression erkennen.

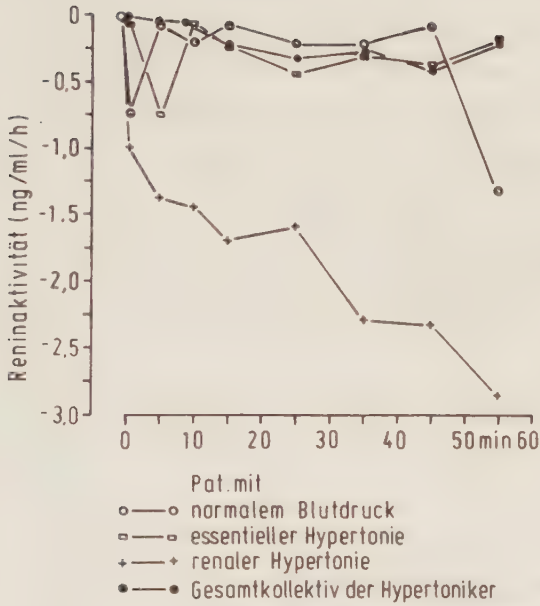


Abb. 3: Verhalten der Plasma-Reninaktivität von Gesunden ($n=7$) mit normalem Blutdruck, Patienten mit essentieller Hypertonie ($n=10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n=6$) und dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n=16$).

3.2. Aldosteron

Bei Gesunden zeigte sich nach intravenöser Verabreichung von Atenolol ein deutlicher Abfall der Aldosteronkonzentration, der im Vergleich zum Ausgangswert nach 35, 45, 55 Minuten ($p < 0,01$) und 25 Minuten ($p < 0,05$) signifikant war. Patienten mit essentieller Hypertonie reagierten nach 45 und 55 Minuten ($p < 0,05$) mit einer signifikanten Konzentrationsminderung. Dagegen ließ sich bei dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken und bei Patienten mit renaler Hypertonie zu keinem Versuchszeitpunkt eine signifikante Konzentrationsänderung gegenüber dem Basalwert nachweisen.

In Abb. 4 sind die Resultate graphisch dargestellt, die gefundenen Einzelwerte sind den Tab. 5a + b zu entnehmen.

Beim Gruppenvergleich fiel auf, daß sich lediglich die Gesunden mit normalem Blutdruck in ihrem Aldosteronverhalten signifikant von den anderen drei Kollektiven unterschieden. Gegenüber Patienten mit essentieller Hypertonie war die Differenz nach 35 Minuten ($p < 0,05$), gegenüber Patienten mit renaler Hypertonie nach 15 und 35 Minuten ($p < 0,05$) und gegenüber dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 35 Minuten ($p < 0,01$), 5, 10, 15 und 25 Minuten ($p < 0,05$) signifikant.

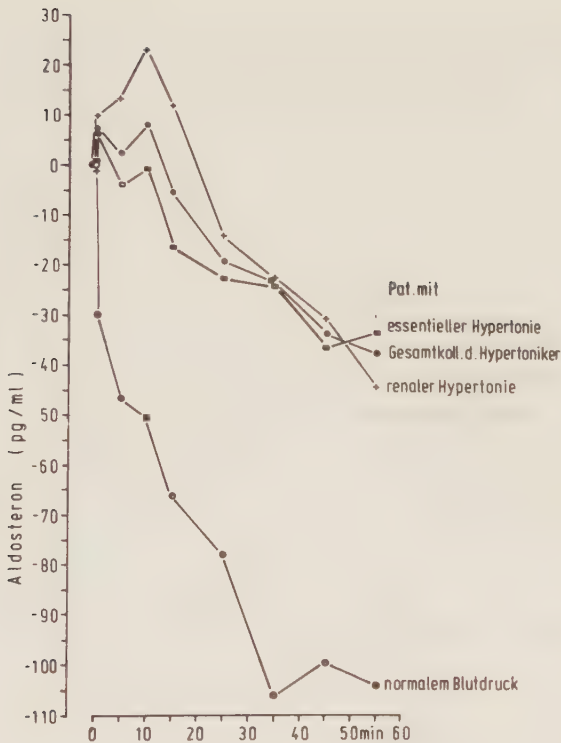


Abb. 4: Verhalten der Serum-Aldosteronkonzentration von Gesunden ($n=7$) mit normalem Blutdruck, Patienten mit essentieller Hypertonie ($n=10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n=6$) und dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n=16$).

3.3. Systolischer Blutdruck

Bei Probanden mit normalem Blutdruck ließ sich keine signifikante Änderung der systolischen Blutdruckwerte feststellen. Patienten mit essentieller Hypertonie reagierten nach 25 Minuten ($p < 0,01$), 15, 35 und 45 Minuten ($p < 0,05$) mit einem signifikanten Abfall, das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 25, 35, 45 ($p < 0,01$), 15 und 55 Minuten ($p < 0,05$). Die Hochdruckkranken mit renaler Hypertonie ließen lediglich einen Trend zu niedrigeren systolischen Blutdruckwerten erkennen, statistisch signifikante Unterschiede waren hingegen nicht nachzuweisen.

In Abb. 5 sind die Resultate graphisch dargestellt, die gefundenen Einzelwerte sind den Tab. 6a + b zu entnehmen.

Aus dem Vergleich der vier Gruppen ging hervor, daß die Patienten mit essentieller Hypertonie nach 10 und 55 Minuten ($p < 0,05$), die Patienten mit renaler Hypertonie nach 55 Minuten ($p < 0,05$) und das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 45 und 55 Minuten ($p < 0,05$) einen signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck hatten als die normotensiven Versuchsteilnehmer.

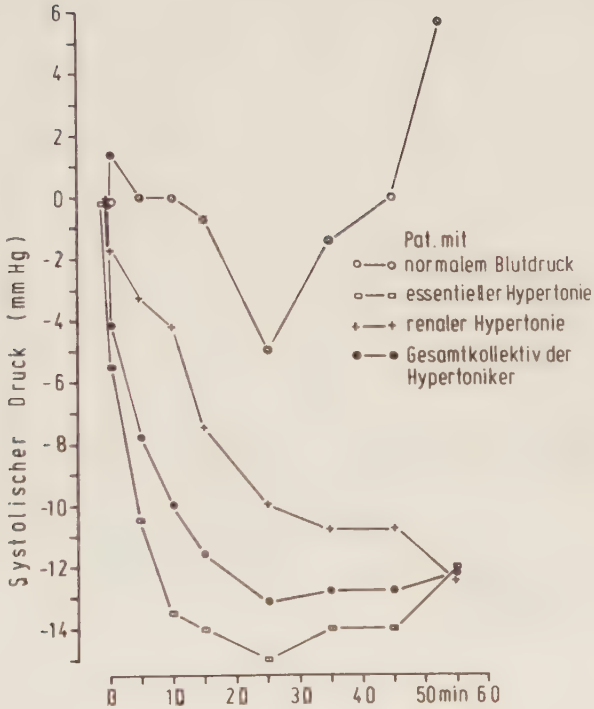


Abb. 5: Verhalten des systolischen Blutdrucks von Gesunden ($n=7$) mit normalem Blutdruck, Patienten mit essentieller Hypertonie ($n=10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n=6$) und dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n=16$).

3.4. Diastolischer Blutdruck

Die Probanden mit normalem Blutdruck und die Hochdruckpatienten mit renaler Hypertonie reagierten auf die Atenololapplikation mit keinem signifikanten Abfall der diastolischen Blutdruckwerte. Demgegenüber fiel der diastolische Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie nach 25 und 35 Minuten ($p < 0,05$) und beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 5, 10, 15, 25, 35, 45 und 55 Minuten ($p < 0,01$) signifikant ab.

In Abb. 6 sind die Resultate graphisch dargestellt, die gefundenen Einzelwerte sind den Tab. 7a + b zu entnehmen.

Beim Gruppenvergleich ergab sich gegenüber den Versuchsteilnehmern mit normalem Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie lediglich nach einer Minute und beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken lediglich nach 55 Minuten ein signifikanter Unterschied.

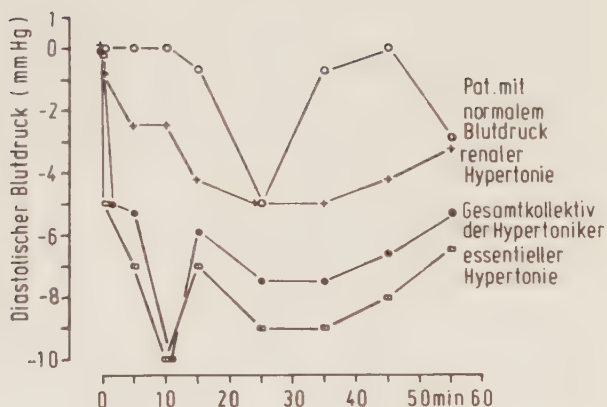


Abb. 6: Verhalten des diastolischen Blutdrucks von Gesunden ($n=7$) mit normalem Blutdruck, Patienten mit essentieller Hypertonie ($n=10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n=6$) und dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n=16$).

3.5. Mitteldruck

Der Mitteldruck war bei Patienten mit essentieller Hypertonie nach 5, 10, 15, 25, 35, 45, 55 Minuten ($p < 0,01$) und 1 Minute ($p < 0,05$), beim Gesamtkollektiv der Hochdruckpatienten nach 10, 15, 25, 35, 45, 55 Minuten ($p < 0,01$) und 5 Minuten ($p < 0,05$) signifikant abgefallen. Die Patienten mit normalem Blutdruck und renaler Hypertonie zeigten im Vergleich zur Ausgangsposition keine signifikanten Unterschiede.

In Abb. 7 sind die Resultate graphisch dargestellt, die gefundenen Einzelwerte sind den Tab. 8a + b zu entnehmen.

Dem Vergleich der vier Gruppen war zu entnehmen, daß die Patienten mit essentieller Hypertonie nach 45 und 55 Minuten ($p < 0,05$) und das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken nach 1, 45 und 55 Minuten ($p < 0,05$) signifikant niedrigere Werte als die normotensiven Versuchsteilnehmer aufwiesen.

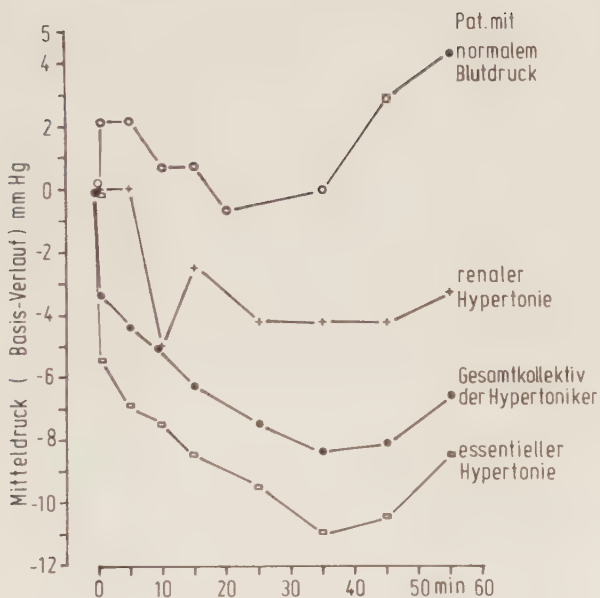


Abb. 7: Verhalten des Mitteldrucks von Gesunden ($n=7$) mit normalem Blutdruck, Patienten mit essentieller Hypertonie ($n=10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n=6$) und dem Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n=16$).

3.6. Korrelation Blutdruckabfall - Reninabfall

Bei den 10 Patienten mit essentieller Hypertonie war der durch Atenolol bewirkte maximale prozentuale Abfall des Mitteldrucks während der Beobachtungszeit von 55 Minuten mit dem maximalen prozentualen Reninabfall nicht korreliert ($r=0,611$; $p<0,1$). Es fiel jedoch auf, daß bei jedem einzelnen Patienten der Blutdruckabfall gleichzeitig mit einer Verminderung der Reninaktivität einherging. Es ließ sich jedoch nicht belegen, daß das Ausmaß des Blutdruckabfalls dem Ausmaß des Reninabfalls entsprach. In Abb. 8 sind die Resultate graphisch dargestellt.

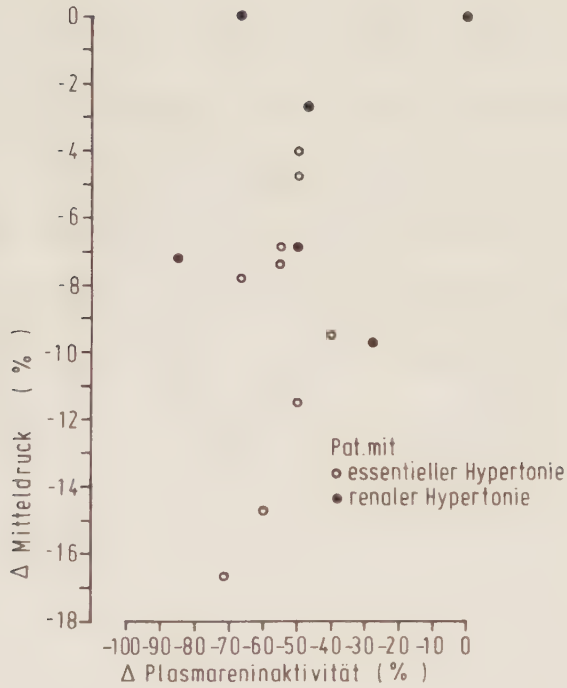


Abb. 8: Beziehungen zwischen maximalem prozentualen Abfall des Mitteldrucks und Abfall der Plasma-Reninaktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6).

3.7. Antihypertensive Wirkung und basale Plasma-Renin-aktivität

Der akute Blutdruckabfall nach Atenolol, gemessen am arteriellen Mitteldruck, war bei den 6 Patienten mit high-renin-Hypertonie (HRH) nach 35 Minuten ($p < 0,05$) und nach 45 Minuten ($p < 0,01$) signifikant stärker ausgeprägt als bei den 6 Patienten mit low-renin-Hypertonie (LRH). Darüber hinaus zeigte sich, daß bei jedem einzelnen Patienten mit high-renin-Hypertonie ein deutlicher Blutdruckabfall nachweisbar war, während aus der Gruppe mit low-renin-Hypertonie nur 2 Patienten (Nr. 15, 18) mit einer Blutdrucksenkung reagierten, bei den 4 anderen Probanden blieb der Blutdruck weitgehend konstant (Nr. 8, 10, 19) oder stieg geringfügig an (Nr. 22).

In Abb. 9 sind die Resultate graphisch dargestellt.

Faßt man die Probanden mit normal-renin-Hypertonie und high-renin-Hypertonie zusammen, so sind die Unterschiede zu den Hochdruckkranken mit low-renin-Hypertonie noch deutlicher. Bis zur 35. Versuchsminute war dieser Effekt signifikant stärker ausgeprägt ($p < 0,05$).

In Abb. 10 sind die Resultate graphisch dargestellt.

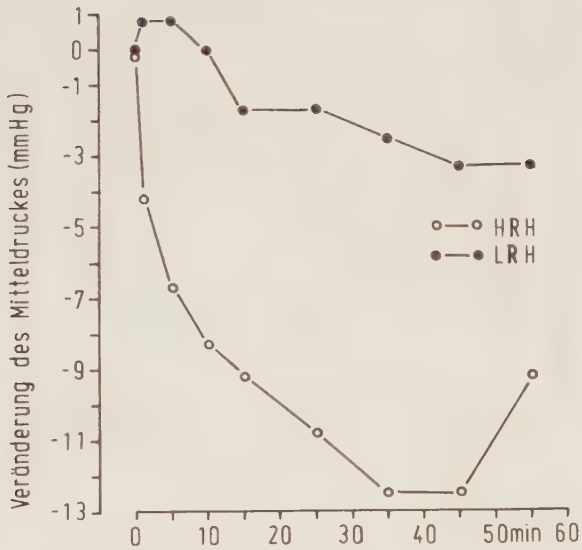


Abb. 9: Arterieller Mitteldruck bei Patienten mit low-renin-Hypertonie (LRH) und high-renin-Hypertonie (HRH) nach intravenöser Bolusapplikation von 10 mg Atenolol.

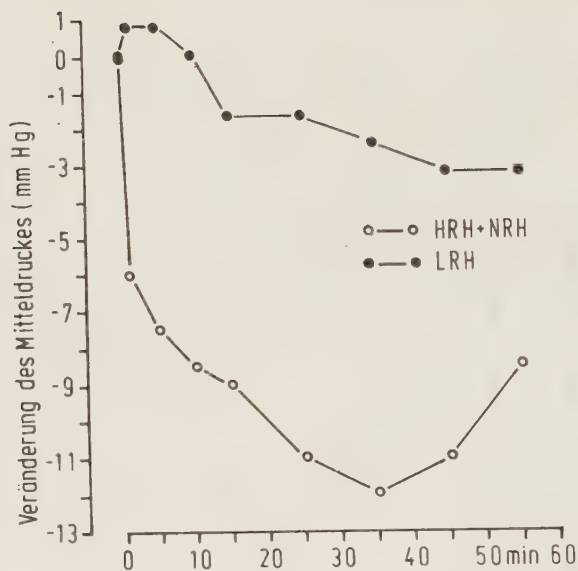


Abb. 10: Arterieller Mitteldruck bei Patienten mit low-renin-Hypertonie (LRH) und bei Patienten mit normal-renin-Hypertonie (NRH) bzw. high-renin-Hypertonie (HRH) nach intravenöser Bolusapplikation von 10 mg Atenolol.

3.8. Verhalten von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Herz-
frequenz und peripherem Widerstand

Versuchspersonen mit Normotonie sowie Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie reagierten auf die intravenöse Applikation von 10 mg Atenolol mit einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Schlagvolumen und peripherer Widerstand veränderten sich unter den Bedingungen des Akutversuchs bei keinem der drei untersuchten Kollektive. Das Herzminutenvolumen fiel lediglich bei Patienten mit renaler Hypertonie signifikant ab (37).

4. Diskussion

4.1. Akutwirkungen von Atenolol

4.1.1. Blutdruckverhalten

Den Ergebnissen der Akutversuche mit intravenösen Bolusapplikationen von 10 mg Atenolol ist zu entnehmen, daß es bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu einem signifikanten Abfall des Blutdrucks kommt. Dies gilt gleichermaßen für den systolischen, den diastolischen und den Mitteldruck. Auch Aström (4) konnte nachweisen, daß Patienten mit essentieller Hypertonie nach intravenöser Verabreichung von Atenolol mit einem sofort einsetzenden Blutdruckabfall reagieren. Bei den 6 Patienten mit renaler Hypertonie kam es nur in 3 Fällen zu einem Blutdruckabfall. Bei normotensiven Probanden änderte sich der Blutdruck nach Atenololapplikation nicht. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Lichtlen (54) überein, der im Akutversuch eine Wirkstoffmenge von 5 mg einsetzte.

Die erzielten Ergebnisse sind mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen auf Grund unterschiedlicher Versuchsansätze und Dosierungen nur bedingt vergleichbar. Burkart (19) fand nach intravenöser Injektion von 0,15 mg/kg Propranolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie einen deutlichen Blutdruckabfall. Den gleichen Effekt konnte Stumpe (77) nach 1-stündiger Infusion von 2,5 μ /min/kg Propranolol sowie nach

1-stündiger Infusion von 1,2 μ /min/kg Pindolol nachweisen. Kley (46) beobachtete 15 Minuten nach intravenöser Applikation von 0,08 mg/kg Propranolol einen Blutdruckabfall. Demgegenüber konnten Bravo (7) mit 10 mg Propranolol i.v. und Hannson (38) mit 0,22 mg/kg Propranolol i.v. keine signifikante Wirkung auf das Blutdruckverhalten nachweisen. Bühler (15) fand bei 21 Patienten mit essentieller Hypertonie, die 0,15 mg/kg Propranolol i.v. erhielten, nach 45 Minuten nur eine geringe Blutdrucksenkung. Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und Reninaktivität fielen hingegen deutlich ab. Aus diesen Beobachtungen zog er den Schluß, daß ein Blutdruckabfall unter Akutbedingungen durch renin-unabhängige Vasokonstriktionsmechanismen weitgehend verhindert wird.

Die Ergebnisse der eigenen Akutversuche mit Atenolol lassen sich mit der Mehrzahl der Arbeitshypothesen über die anti-hypertensive Wirkung von β -Blockern nicht erklären. So änderten sich bei den hier untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie weder das Herzminutenvolumen noch der periphere Widerstand statistisch signifikant (37). Eine zentrale Wirkung, wie sie beim Propranolol vermutet wird (29, 65), ist unwahrscheinlich, da Atenolol wegen seiner hydrophilen Eigenschaft nicht ins Zentrale Nervensystem eindringt (6, 15). Die Readaptation (resetting) der Barorezeptoren, wie sie bei chronischer Einnahme von β -Blockern diskutiert wird (64), kommt für die Interpretation der Akutversuche nicht in Betracht.

4.1.2. Verhalten der Reninaktivität

Aus den Ergebnissen der Akutversuche geht hervor, daß die Reninaktivität bei normotensiven Probanden und bei Hochdruckkranken mit renaler und mit essentieller Hypertonie nach intravenöser Verabreichung von 10 mg Atenolol signifikant abfällt. Dieser auch von anderen β -Blockern bekannte Effekt läßt sich am ehesten über die relativ kurze Halbwertszeit des Renins erklären, die lediglich 13 Minuten beträgt (72).

Während über das Verhalten der Reninaktivität nach intravenöser Atenololgabe bislang keine vergleichbaren Akutversuche vorliegen, ist der akut einsetzende Abfall der Reninaktivität nach Propranololapplikation gut dokumentiert (7, 15, 46, 72, 77). Die Beeinflussung der Reninaktivität durch das sympathische Nervensystem ist bereits lange bekannt (5, 80). Es konnte gezeigt werden, daß die Reninaktivität durch zentrale Sympathikusstimulation (66, 85) und auch durch periphere Stimulation der renalen Ganglien (26, 79) zunahm. Zudem ließ sich nachweisen, daß die durch Stimulation der renalen Ganglien (25, 34, 67) oder die durch Orthostase (78) hervorgerufene Steigerung der Reninaktivität durch Propranolol blockiert werden konnte. Hieraus ergab sich die Auffassung, daß der juxtaglomeruläre Apparat von β -adrenergen Nervenfasern versorgt sein müsse und das sympathische Nerven-

system ein wesentlicher Regulator der Reninsekretion sei. Bravo (7) konnte anhand von Akutversuchen zeigen, daß durch Propranolol die Reninsekretion, nicht aber die Synthese dieses Polypeptids gehemmt wird.

Wie aus den eigenen Untersuchungen hervorgeht, scheint es möglich zu sein, daß auch die sog. kardioselektiven β -Blocker wie Atenolol am juxtaglomerulären Apparat wirksam sind. Demnach müßte dieses System nicht nur über β_2 -Rezeptoren verfügen (2, 31, 48, 81), sondern bei der eingesetzten Dosierung von 10 mg Atenolol auch β_1 -sensitiv sein (1, 3, 14, 55). Ein zentral vermittelter, reninsenkender Effekt, wie er beispielsweise für Propranolol diskutiert wird (29, 65), scheint für Atenolol auf Grund seiner hydrophilen Eigenschaften, die keine quantitativ wirksame Passage der Blut-Hirn-Schranke zulassen (6, 15), nicht zuzutreffen. Ein peripher am juxtaglomerulären Apparat wirksamer Einfluß dürfte eher möglich sein.

4.1.3. Verhalten der Aldosteronsekretion

Die Aldosteronkonzentration fiel bei Versuchspersonen mit normalem Blutdruck deutlich ab, in geringerem, jedoch signifikantem Ausmaß auch bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Bei Kranken mit renaler Hypertonie war das Verhalten der Aldosteronkonzentration uneinheitlich.

Die unter Atenolol beobachtete Aldosteronsuppression scheint am ehesten über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vermittelt zu werden. Dem raschen Abfall der Reninaktivität folgte nach etwa 10 Minuten der Abfall der Aldosteronkonzentration. Diese Distanz ist wahrscheinlich Ausdruck der durch das converting-enzyme induzierten Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, die mit spontan abnehmender Reninaktivität quantitativ vermindert wird.

Es fiel auf, daß bei einigen Patienten mit renaler, aber auch bei einigen Patienten mit essentieller Hypertonie trotz signifikanten Abfalls der Reninaktivität keine Änderung in der Aldosteronkonzentration eintrat, also ein dissoziiertes Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vorlag. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Klumpp (47) und Witzgall (84) bei chronischer Verabreichung von Propranolol. Von Klumpp wird angenommen, daß bei manchen Patienten mit essentieller Hypertonie, insbesondere bei solchen mit niedriger basaler Reninaktivität, ein relativer Hyperaldosteronismus vorliegt.

Auch Bühler (11, 12, 16) fand bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter der Behandlung mit Propranolol eine im Vergleich zum Ausmaß der Reninsuppression nur geringe Verminderung der Aldosteronsekretion. Er erklärte diese Dissoziation mit einer unter chronischer β -Blockade nachweisbaren Plasma-Kalium-Erhöhung, die eine Stimulation der Aldosteronsekretion und gleichzeitig eine Hemmung der Reninsekretion bewirkt. Für Akutversuche kann eine solche Interpretation keine Gültigkeit haben, da es während der kurzen Versuchsperioden zu keiner meßbaren Änderung der Kaliumkonzentration kommt (77). Das unter den gewählten Testbedingungen beobachtete Verhalten der Aldosteronkonzentration weist darauf hin, daß die Sekretion dieses Mineral-kortikoids bei Versuchspersonen mit normalem Blutdruck und bei der Mehrzahl der Patienten mit essentieller Hypertonie vorwiegend über den Renin-Angiotensin-Mechanismus gesteuert wird. Ein bei essentieller Hypertonie diskutierter aldosteronbedingter Volumenfaktor könnte demnach durch chronische Gabe eines β -Blockers positiv beeinflußt werden. Bei Patienten mit renaler Hypertonie und bei einem Teil der Kranken mit essentieller Hypertonie, die nach Atenololverabreichung trotz signifikanter Reninsuppression keinen Abfall der Aldosteronkonzentration erkennen lassen, muß die renin-vermittelte Aldosteronsekretion in Frage gestellt werden. Denkbar wäre beispielsweise in solchen Fällen eine relative Starre der Aldosteronsekretion, der bei diesen Hochdruckpatienten vielleicht auch pathogenetisch eine Rolle zukommt.

4.2. Beziehungen zwischen Blutdruckverhalten und Verhalten der Reninaktivität

Seitdem die gleichsinnige Beeinflussung des erhöhten Blutdrucks und der Plasma-Reninaktivität durch β -Blocker bekannt ist (11), wird immer wieder versucht, die antihypertensive Wirkung von β -Blockern durch ihren reninsenkenden Effekt zu erklären. Die kausale Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems an der Pathogenese mancher Hypertonieformen ist seit den Versuchen Goldblatts (35) hinreichend bekannt. Neuere Erkenntnisse aus den letzten 10 Jahren sprechen der Dysfunktion dieses Systems auch eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie zu (13, 28, 49, 50). Darüber hinaus ist bekannt, daß dem Angiotensin II und dem Aldosteron in der Blutdruckregulation die Rolle von Stellgliedern zugeordnet werden muß. Durch Hemmung der Reninsekretion können β -Blocker in dieses System eingreifen.

Da unter akuter Atenololwirkung Herzminutenvolumen und peripherer Widerstand weitgehend konstant blieben (37), kann der nachgewiesene Blutdruckabfall nicht mit Veränderungen dieser beiden Parameter erklärt werden. Eher gerechtfertigt erscheint die Arbeitshypothese, daß die nachgewiesene Abnahme der Reninaktivität als kausaler Faktor für die antihypertensive Wirkung von β -Blockern in Betracht kommt. Aus der gleichsinnigen Verminderung von Reninaktivität und Blut-

druck bei fast allen Patienten mit essentieller Hypertonie läßt sich ein solcher Zusammenhang vermuten.

Obwohl die statistische Auswertung keine signifikante Korrelation zwischen maximalem prozentualen Reninaktivitätsabfall und maximaler prozentualer Blutdrucksenkung ergab ($r=0,611$; $p<0,1$), zeigte sich eine Tendenz zur linearen Korrelation, die bei größerem Stichprobenumfang sehr wahrscheinlich eindeutiger ausgefallen wäre. Hierfür sprechen auch Akutversuche von Stumpe (77), der mit Propranolol und Pindolol eine hochsignifikante Korrelation zwischen Reninaktivitätsabfall und Blutdrucksenkung nachweisen konnte. Seine Versuchsbedingungen waren so gewählt, daß beide β -Blocker kontinuierlich über 1 Stunde infundiert wurden, hiermit war es möglich, ein steady-state der Wirkstoffkonzentration zu erzielen.

Eine signifikante Korrelation zwischen Abfall der Reninaktivität und Abfall des Blutdrucks wurde von Bühler (11), Hollifield (40) und Weidman (82) auch im chronischen Versuch mit unterschiedlichen Propranolol-Dosen festgestellt. Castenfors (20) konnte diesen Effekt mit Alprenolol, Menard (58) mit Acebutolol nachweisen.

Diesen Zusammenhang konnten Lijnen (55) und Amery (3) mit 300 mg Atenolol/Tag, Hannson (39), Leonetti (52, 53) und Stokes (74) mit 240 - 320 mg Propranolol/Tag nicht be-

stätigen, allerdings wurden Atenolol und Propranolol in vergleichsweise hoher Dosierung eingesetzt. Gegen eine kausale Beziehung zwischen Blutdruckverhalten und Reninaktivität soll auch die Beobachtung sprechen, daß β -Blocker mit "intrinsic activity" die Reninaktivität nicht oder nur geringfügig beeinflussen, der Blutdruck aber während der Behandlung mit diesen Wirkstoffen signifikant abfällt (81). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß niedrige Propranolol-Dosen eine Verminderung der Reninaktivität bewirken, ohne daß gleichzeitig ein entsprechender Blutdruckabfall eintritt (24, 53). Diese Auffassung ließ sich anhand der eigenen Versuche mit dem kardioselektiven β -Blocker ohne "intrinsic activity" nicht bestätigen.

Vergleichende Untersuchungen mit dem Angiotensin II-Antagonisten Saralasin und Propranolol deuten auf ähnliche Angriffsmechanismen hin. Streeten (75) konnte bei 8 Patienten mit essentieller Hypertonie zeigen, daß die mit Saralasin erzielte Blutdrucksenkung mit der durch Propranolol erreichten korreliert. Auch Untersuchungen von Pettinger (62) stützten die Annahme, daß die anti-hypertensive Wirkung von Propranolol zumindest teilweise auf einer Abnahme der Reninaktivität und auf einem Abfall der Angiotensin II-Wirkung beruht. Außerdem konnten Brunner (10), Streeten (75) und Pettinger (62) nachweisen, daß bei allen Saralasin-Respondern und auch bei den Propranolol-Respondern erhöhte basale Renin-

aktivitäten vorlagen, möglicherweise ein weiterer Hinweis auf ähnliche Wirkprinzipien.

Für die unter β -Blockade reproduzierbar nachweisbare Blutdrucksenkung wird von Conway (23) neben anderen Mechanismen auch ein durch die Senkung der Reninaktivität induzierter kumulativer Effekt angenommen. Bühler (15), Shand (70) und Hollifield (40) präzisierten diese kumulative Wirkung dahingehend, daß sie für die anti-hypertensive Wirkung der β -Blocker einen dualen Mechanismus postulieren: eine frühzeitig einsetzende, bereits durch geringe Dosen erreichbare Blutdrucksenkung, die eng mit dem Abfall der Reninaktivität korreliert; weiterhin eine erst nach Tagen einsetzende und durch höhere Dosierung ausgelöste zweite Phase der Blutdrucksenkung, die von der Höhe der basalen Reninaktivität unabhängig ist und bei der andere Mechanismen, wie allmähliche Verminderung des Herzminutenvolumens (56), Readaptation der Barorezeptoren (64) und die Wirkung auf das Zentrale Nervensystem (6, 23) eine Rolle spielen.

Die eigenen Ergebnisse der Akutversuche mit Atenolol ließen sich mit der ersten Phase dieser Hypothese vereinbaren. Interessant war die Beobachtung, daß die relativ geringe Dosis von nur 10 mg Atenolol i.v. bei Patienten mit essentieller Hypertonie bereits einen signifikanten Blutdruckabfall bei gleichzeitig signifi-

kanter Abnahme der Reninaktivität zur Folge hatte. Zudem war die Reninaktivität der einzige Parameter, der sich parallel zum Blutdruckabfall verändert hat. Demnach kann zumindest für die Bedingungen von Akutversuchen ein solcher kausaler Zusammenhang angenommen werden. Allerdings läßt sich auch nicht ausschließen, ob eventuell zwei voneinander unabhängige Mechanismen wirksam sind, die letztlich in der Dämpfung der sympathischen Aktivität ihre gemeinsame Ursache haben.

Die unter akuten Versuchsbedingungen nachgewiesene antihypertensive Wirkung von Atenolol läßt unter Berücksichtigung des derzeitigen Wissens folgende Interpretation zu: unter dem Einfluß von Atenolol kommt es zu einer rasch einsetzenden und ausgeprägten Abnahme der Reninaktivität. Demzufolge wird die Bildung von Angiotensin II vermindert. Hieraus resultiert eine Verminderung der Wirkstoffaktivität in der Gefäßperipherie mit der Folge eines Blutdruckabfalls. Da die Halbwertszeit von Angiotensin II nur wenige Sekunden beträgt (61), ist dieser Effekt unmittelbar nach Atenololapplikation nachweisbar.

Aufgrund der bislang vorliegenden Untersuchungsergebnisse nimmt Angiotensin II über 4 Mechanismen Einfluß auf den Blutdruck:

1. Angiotensin II erhöht durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur der Arteriolen den Blutdruck im großen Kreislauf (8). Es kann derzeit davon ausgegangen werden,

daß dieses Peptid die am stärksten vasokonstriktorische und hypertensiv wirksame Substanz ist. Obwohl die Bedeutung von Angiotensin II in der Hochdruckpathogenese lange Zeit umstritten war, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß der Blutdruck unter der Wirkung von Angiotensin II-Antagonisten wie beispielsweise Saralasin abfällt (41, 62, 75). Darüber hinaus weisen verschiedene Untersuchungen darauf hin, daß geringfügige Änderungen physiologischer Angiotensin II-Konzentrationen auch Änderungen des Blutdruckverhaltens zur Folge haben (21). Experimente von Brunner (8) haben gezeigt, daß die Avidität peripherer Angiotensin II-Rezeptoren mit ansteigendem Körpernatrium zunimmt. Hieraus ließe sich die Schlußfolgerung ableiten, daß selbst geringe Renin- und Angiotensin II-Konzentrationen bei erhöhtem Körpernatrium keine Abnahme der pressorischen Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Folge haben müssen. Angiotensin II scheint demnach im Plasma immer in einem pressorisch wirksamen Konzentrationsbereich vorzuliegen, unabhängig davon, ob eine Messung niedrigere oder höhere Werte ergibt. Eine kurzfristige Stimulation durch vorübergehenden Anstieg der Reninaktivität könnte eine passagere Blutdruckerhöhung, eine anhaltende Stimulation durch ständig erhöhte Reninaktivität eine persistierende Hypertonie auslösen.

2. Angiotensin II scheint darüber hinaus eine wesentliche Bedeutung an den adrenergen Rezeptorvorgängen zu haben. Es stimuliert die Biosynthese (68) und die Freisetzung (85) von Noradrenalin und hemmt dessen Wiederaufnahme in die Nervenendigung (45). Hierdurch nimmt die α -Rezeptor-vermittelte arterioläre Vasokonstriktion zu (33), es resultiert eine entsprechende Erhöhung des Blutdrucks.

3. Durch die zentrale, über die area postrema vermittelte Angiotensin II-Wirkung (27, 32, 42, 69) wird das Vasomotorenzentrum aktiviert und die periphere sympathische Aktivität mit der Folge des Blutdruckanstiegs entsprechend erhöht (36). Unter dem Einfluß des zentral gesteigerten Sympathikotonus würde über die β -adrenergen Rezeptoren des juxtaglomerulären Apparats das System weiter aktiviert, wenn es nicht durch die gleichzeitige aldosteron-bedingte Volumenexpansion gebremst würde (17).

4. Die über Angiotensin II vermittelte Stimulation der Aldosteronsekretion kann den Blutdruck zusätzlich über die Wirkung der vermehrten Natrium- und Wasserretention mit nachfolgender Hypervolämie erhöhen. Gleichzeitig wäre es denkbar, daß die Erregbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur unter dem Einfluß tonisierender Komponenten durch Änderung der transzellulären Natrium- und Kaliumkonzentration zunimmt.

In Abb. 11 sind die diskutierten Zusammenhänge wiedergegeben (15, 17).

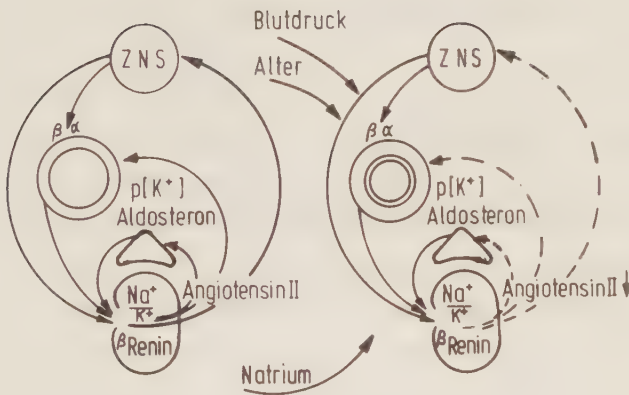


Abb. 11: Schematische Darstellung des adrenergen Renin-Angiotensin-Rückkoppelungssystem, wie es in verschiedenen Reglerkreisen - renal-adrenal, renal-arteriolar und renal-zentral - die Reninsekretion kontrolliert. Alter und erhöhter Blutdruck tendieren beide, das System zu supprimieren (gestrichelte Linien) (17).

4.3. Reninaktivität bei Patienten mit essentieller und bei Patienten mit renaler Hypertonie

Aus den Ergebnissen der Akutversuche mit Atenolol geht hervor, daß sich das bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie beobachtete Verhalten der Reninaktivität nicht unterscheidet. Demgegenüber konnte Skrabal (71, 72) anhand von Akutversuchen mit Propranolol bei Patienten mit renaler Hypertonie keinen oder nur einen geringfügig ausgeprägten Abfall der Reninaktivität nachweisen, bei Kranken mit essentieller Hypertonie kam es hingegen zu einem deutlichen und sofort einsetzenden Abfall. Aufgrund dieses differenten Verhaltens vertritt Skrabal die Arbeitshypothese, daß die basale Reninaktivität bei Gesunden mit normalem Blutdruck und bei Patienten mit essentieller Hypertonie in erster Linie von der Aktivität des sympathischen Nervensystems gesteuert wird. Demnach kann die basale Reninaktivität bei diesen Personen nach intravenöser Applikation eines β -Blockers entsprechend abnehmen. Im Gegensatz hierzu soll die Reninfreisetzung bei Patienten mit renaler Hypertonie zum großen Teil über die Aktivität der renalen Barorezeptoren gesteuert werden und demzufolge durch eine β -Blockade nicht zu beeinflussen sein. In Abb. 12 ist diese Auffassung schematisch wiedergegeben.

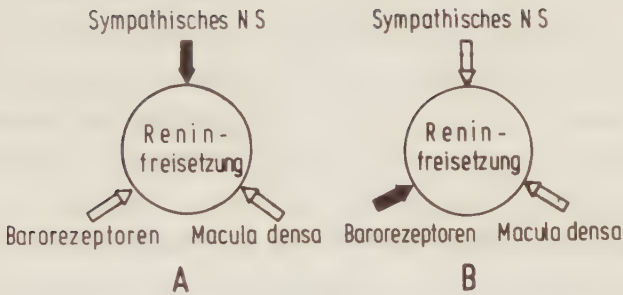


Abb. 12: Skrabals Konzept der Reninfreisetzung (72):

Bei Gesunden mit normalem Blutdruck und bei Patienten mit essentieller Hypertonie ist die Reninfreisetzung in erster Linie vom Ruhetonus des sympathischen Nervensystems abhängig. Bei Patienten mit renaler und renovaskulärer Hypertonie überwiegt der Einfluß der renalen Barorezeptoren.

Aus solchen Überlegungen ließe sich ableiten, daß die Messung der Reninaktivität vor und nach akuter β -Blockade Hinweise auf die jeweils vorliegende Genese des Hochdruckleidens geben kann: Patienten mit essentieller Hypertonie müßten demnach mit einem prompten Abfall der Reninaktivität, Patienten mit renaler Hypertonie mit einer Persistenz der Reninaktivität reagieren. Die Erfahrungen der klinischen Praxis zeigen jedoch, daß eine solche Arbeitshypothese keine exakte Differenzierung der Hochdruckgenese zuläßt. Die mit Atenolol vorgenommenen Untersuchungen können das von Skrabal vertretene Konzept nicht bestätigen. Zu keinem Versuchszeitpunkt waren bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie Unterschiede im Verhalten der Reninaktivität nachzuweisen. Dies trifft auch unter der Voraussetzung zu, wenn lediglich Patienten mit erhöhter basaler Reninaktivität in den Vergleich einbezogen werden. Darüber hinaus ließen sich nach intravenöser Atenololgabe auch im Blutdruckverhalten und im Verhalten der Aldosteronsekretion keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden. Es ist demnach gerechtfertigt, einem Suchtest mit β -Blockern zur Differenzierung essentieller und renaler Hypertonien die Aussagefähigkeit abzusprechen.

Bühler (12) und Laragh (51) konnten zeigen, daß es während einer Propranolol-Langzeitbehandlung nur extrem selten vorkommt, daß vorher erhöhte Reninaktivitäten bei Patienten mit schwerer renaler Hypertonie nicht abfallen.

In diesen wenigen Fällen scheint als Ursache eine Störung in den Kontrollmechanismen der Reninfreisetzung vorzuliegen.

4.4. Blutdruckabfall und basale Reninaktivität

Die Akutversuche mit Atenolol weisen darauf hin, daß Patienten mit erhöhter und solche mit normaler Reninaktivität mit einem stärker ausgeprägten Blutdruckabfall reagieren als Patienten mit erniedrigter basaler Reninaktivität.

Diese Beobachtung stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von Bühler (11, 18) überein. Hiernach wird der Erfolg einer blutdruckreduzierenden Behandlung mit β -Blockern von der Höhe der basalen Reninaktivität bestimmt. Bühler stellte bei Patienten mit hoher Reninaktivität eine stärker ausgeprägte Wirkung, bei Kranken mit normaler Reninaktivität in der Hälfte der Fälle eine noch ausreichende und bei Patienten mit sehr niedriger basaler Reninaktivität keine oder eine nur ungenügende Wirkung fest. Bühler versuchte, dieses Phänomen mit der Existenz verschiedener Hochdruckformen zu erklären. Patienten mit Widerstandshochdruck, die zumeist eine erhöhte basale Reninaktivität aufweisen, sollen auf β -Blockade mit einem deutlichen Blutdruckabfall reagieren. Demgegenüber sollen Patienten mit Volumenhochdruck auf normale Dosen von β -Blockern nicht an-

sprechen, wohl aber auf Saluretika und Aldosteronantagonisten.

In den letzten Jahren häuften sich Berichte, wonach auch bei Patienten mit Volumenhochdruck und niedriger basaler Reninaktivität durch entsprechend hohe Dosen von β -Blockern ein ausreichender Blutdruckabfall zu erreichen ist (15, 40, 70). Es wird daher angenommen, daß dieser Effekt auf einer nur langsam einsetzenden Verminderung des Herzminutenvolumens, einer Readaptation der Barorezeptoren und zentralen Wirkungen beruht.

Der Zusammenhang zwischen erhöhter basaler Reninaktivität und ausgeprägter antihypertensiver Wirksamkeit von β -Blockern wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen (43, 44, 50, 58) bestätigt, insbesondere auch in Untersuchungen mit Atenolol (3, 63). Conway (24) geht in seiner Meinungsbildung sogar so weit, daß er den Einsatz von β -Blockern für eine blutdrucksenkende Behandlung von der Höhe der basalen Reninaktivität abhängig macht.

Von anderen Autoren (38, 53, 83, 84) wird diese Auffassung nicht widerspruchsfrei geteilt. Meekers (57) konnte bei chronischer Atenololapplikation von 300 mg/Tag in Abhängigkeit von der basalen Reninaktivität keine signifikanten Unterschiede im Blutdruckabfall feststellen. Als Erklärung für diese Beobachtung bietet sich die hohe

Dosierung an, mit der es möglich zu sein scheint, über die zweite Phase der blutdrucksenkenden Mechanismen (siehe 4.2.) auch bei Patienten mit low-renin-Hypertonie einen ausreichenden Effekt zu erzielen.

Die Bestimmung des Renin- und Aldosteronprofils zu Beginn einer blutdrucksenkenden Therapie hat möglicherweise eine prognostische Bedeutung. So fanden Brunner und Mitarb. (9) 1972 bei Patienten mit low-renin-Hypertonie nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren in keinem Fall gravierende kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall; demgegenüber trat im gleichen Zeitraum bei 14 von 124 Patienten (=11%) mit normaler basaler Reninaktivität und bei 5 von 36 Patienten (=14%) mit erhöhter basaler Reninaktivität mindestens eine der beiden genannten Komplikationen ein. Hieraus wurde geschlossen, daß Renin bzw. dessen Reaktionsprodukt Angiotensin II (62) ein Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen bei der Hochdruckkrankheit sein könnte, vor dem Patienten mit low-renin-Hypertonie womöglich weitgehend geschützt seien. Andere Arbeitsgruppen (30, 59, 76) konnten diesen Zusammenhang nicht in vollem Umfang bestätigen, räumten aber einen ungünstigen Einfluß hoher Reninspiegel auf arterielle Gefäßschäden ein (30).

Unter dem Aspekt, mit der Bestimmung der Reninaktivität

gegebenenfalls Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko rechtzeitig zu erfassen und durch Behandlung mit β -Blockern das risikoärmere Niveau einer niedrigen Reninaktivität zu erreichen (12), ließe sich die Durchführung einer Hormonanalyse vor Beginn einer Hochdruckbehandlung aus diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Gründen rechtfertigen.

5. Zusammenfassung

Anhand von Akutversuchen wurde der Einfluß des Beta-Rezeptoren-Blockers Atenolol auf das Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des arteriellen Blutdrucks geprüft. An der Studie nahmen 7 Kontrollpersonen mit normalen Blutdruckwerten sowie 10 Patienten mit essentieller und 6 Patienten mit renaler Hypertonie teil. Die Hochdruckkranken wurden nach dem Verhalten ihrer basalen Reninaktivität zusätzlich in folgende Kollektive unterteilt: 1. Patienten mit normaler Reninaktivität, 2. Patienten mit hoher Reninaktivität und 3. Patienten mit niedriger Reninaktivität.

Blutdruckmessungen und Hormonanalysen erfolgten unter standardisierten Bedingungen. Die fortlaufende direkte Registrierung des arteriellen Blutdrucks erfolgte mit einer Meßeinrichtung der Firma Siemens. Die Aldosteronkonzentration und die Reninaktivitäten wurden radioimmunologisch bestimmt. Nach einer Vorperiode zur Ermittlung der basalen Blutdruck- und Hormonwerte erhielten alle Probanden 10 mg Atenolol über einen Zeitraum von 5 Minuten intravenös appliziert. 1, 5, 10, 15, 25, 35, 45 und 55 Minuten nach erfolgter Atenololgabe erfolgten Blutabnahmen für die Hormonanalysen. Gleichzeitig wurde das Blutdruckverhalten registriert.

Für die Auswertung der Meßdaten wurden verschiedene statistische Verfahren eingesetzt (Bartlett - Test, 2-fache Varianzanalyse, Tukey - Test, Friedman - Test, Wilcoxon - Wilcox - Test, Duncan - Test, Kruskal - Wallis - Test, Kolmogoroff - Smirnow - Test, F - Test, t - Test für homogene bzw. heterogene Varianzen, U - Test).

Die unter den gewählten Versuchsbedingungen erzielten Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1.) Atenolol bewirkte bei Gesunden mit normalem Blutdruck, jedoch auch bei Patienten mit essentieller und bei Patienten mit renaler Hypertonie einen signifikanten Abfall der Plasma-Reninaktivität.
- 2.) Gesunde mit normalem Blutdruck reagierten nach intravenöser Applikation von Atenolol mit einem Abfall der Aldosteronkonzentration. Hochdruckkranke mit renaler und essentieller Hypertonie ließen hingegen nach intravenöser Atenololgabe keine Änderung der Aldosteronkonzentration gegenüber dem basal registrierten Ausgangswert erkennen.
- 3.) Gesunde mit normalem systolischen Blutdruck reagierten nach intravenöser Applikation von Atenolol mit keiner Änderung ihrer systolischen Blutdruckwerte. Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten hingegen nach Atenololapplikation einen signifikanten Abfall der systolischen Blutdruckwerte. Bei Patienten mit renaler Hypertonie ließ sich demgegenüber nur ein Trend zu

niedrigeren systolischen Blutdruckwerten feststellen.

- 4.) Gesunde mit normalem diastolischen Blutdruck reagierten auf die Atenololapplikation mit keinem signifikanten Abfall der diastolischen Werte. Auch bei Hochdruckkranken mit renaler Hypertonie konnte kein signifikanter Abfall der diastolischen Meßwerte festgestellt werden. Demgegenüber reagierten die Patienten mit essentieller Hypertonie 25 und 35 Minuten nach Wirkstoffgabe mit einem signifikanten Abfall der diastolischen Werte. Bei Berücksichtigung des Gesamtkollektivs der Hochdruckkranken konnte ein signifikanter Abfall nach 10, 15, 25, 35, 45 und auch nach 55 Minuten nachgewiesen werden.
- 5.) Der arterielle Mitteldruck fiel nach intravenöser Applikation von Atenolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant ab. Dies gilt auch für das Blutdruckverhalten des Gesamtkollektivs der Hochdruckkranken. Demgegenüber kam es bei den Probanden mit normalem Blutdruck und den Kranken mit renaler Hypertonie zu keinen signifikanten Veränderungen im Verhalten des arteriellen Mitteldrucks.
- 6.) Unter Berücksichtigung aller Meßdaten ist festzustellen, daß Hochdruckkranke mit essentieller Hypertonie unter den Bedingungen von Akutversuchen am ausgeprägtesten auf die Atenololwirkung reagierten. Zudem ließ sich für diese Patienten eine mit dem

Blutdruckabfall simultan nachweisbare Verminderung der Reninaktivität feststellen.

- 7.) Patienten mit essentieller Hypertonie unterschieden sich im Verhalten der Reninaktivität nach intravenöser Applikation von Atenolol nicht von Patienten mit renaler Hypertonie.
- 8.) Der akute Blutdruckabfall nach Atenolol, gemessen am arteriellen Mitteldruck, war bei Hochdruckkranken mit hohen Reninausgangswerten stärker ausgeprägt als bei Patienten mit niedriger Reninaktivität.
- 9.) Gesunde mit Normotonie und Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie antworteten auf die intravenöse Applikation von Atenolol mit einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Demgegenüber kam es im Akutversuch zu keinen Veränderungen im Verhalten des Schlagvolumens und des peripheren Widerstandes. Ein signifikanter Abfall des Herzminutenvolumens ließ sich bei Patienten mit renaler Hypertonie nachweisen.

6. Tabellen

Pat. Nr.	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (m)
1	17	80,5	1,80
2	44	69,0	1,62
3	56	78,3	1,75
4	31	81,6	1,72
5	29	82,4	1,71
6	35	90,0	1,83
7	19	82,1	1,82
Mittelwert	33	80,6	1,75

Tab. 1: Alter, Körpergewicht und Körpergröße gesunder
Kontrollpersonen (n=7); Einzelwerte und Mittel-
werte.

Pat. Nr.	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (m)
8	65	69,5	1,70
9	36	92,0	1,80
10	65	61,1	1,67
11	52	43,5	1,52
12	29	79,5	1,75
13	51	117,2	1,79
14	48	97,2	1,77
15	39	75,7	1,74
16	46	91,6	1,83
17	39	84,0	1,66
Mittelwert	47	81,1	1,72

Tab. 2: Alter, Körpergewicht und Körpergröße der Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10); Einzelwerte und Mittelwerte.

Pat. Nr.	Alter	Körpergewicht	Körpergröße
	(Jahre)	(kg)	(m)
18	51	85,0	1,80
19	42	85,0	1,78
20	64	62,0	1,69
21	42	61,0	1,75
22	47	65,5	1,68
23	36	75,5	1,72
-----	-----	-----	-----
Mittelwert	47	72,3	1,74

Tab. 3: Alter, Körpergewicht und Körpergröße der Patienten mit renaler Hypertonie (n=6); Einzelwerte und Mittelwerte.

t (min)	1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'	
	vor Injektion			nach Injektion					
Nr	von Atenolol								

Probanden mit normalem Blutdruck

1	3,7	2,9	3,0	3,3	3,5	3,3	4,2	3,3	1,5
2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2
3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1
4	10,0	5,6	5,4	4,2	4,0	3,2	2,5	3,1	3,9
5	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5
6	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,1	0,3	0,2
7	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2

Probanden mit essentieller Hypertonie

8	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2
9	0,9	0,7	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5
10	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
11	0,9	0,9	0,8	0,8	0,5	0,5	0,4	0,5	0,8
12	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,6	0,3	0,4	0,4
13	1,0	1,1	1,1	1,0	0,8	0,4	0,7	0,6	0,9
14	0,7	0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,2
15	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
16	5,8	5,2	4,3	4,0	3,3	3,7	2,2	2,1	1,8
17	1,2	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4

Probanden mit renaler Hypertonie

18	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1	0,1	0,2
19	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2
20	10,7	7,9	8,2	7,5	8,1	8,1	7,7	7,8	7,8
21	27,3	24,7	22,4	23,1	20,5	21,6	18,0	17,8	14,4
22	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
23	1,3	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2

Tab. 4a: Reninaktivitäten (ng/ml/h) von normotensiven Gesunden (n=7), Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6) vor und nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte aus 3 Einzelmessungen.

Ausgangswert		Differenzwert nach							
t (min)		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
Nr									
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	3,7	-0,8	-0,7	-0,4	-0,2	-0,4	+0,5	-0,4	-2,
2	0,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2
3	0,3	-0,1	0,0	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2
4	10,0	-4,4	-4,6	-5,8	-6,0	-6,8	-6,5	-6,9	-6,1
5	0,7	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2
6	0,2	+0,2	0,0	+0,1	+0,1	+0,1	-0,1	+0,1	0,0
7	0,4	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	0,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1	-0,2
9	0,9	-0,2	-0,5	-0,5	-0,4	-0,5	-0,5	-0,4	-0,4
10	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
11	0,9	0,0	-0,1	-0,1	-0,4	-0,4	-0,5	-0,4	-0,1
12	0,5	-0,1	0,0	-0,1	-0,1	+0,1	-0,2	-0,1	-0,1
13	1,0	+0,1	+0,1	0,0	-0,2	-0,6	-0,3	-0,4	-0 1
14	0,7	+0,1	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3	-0,3	-0,5
15	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,
16	5,8	-0,6	-1,5	-1,8	-2,5	-2,1	-3,6	-3,7	-4,0
17	1,2	-0,2	-0,3	-0,4	-0,4	-0,5	-0,6	-0,7	-0,8
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	+0,1	-0,1	-0,1	0,0
19	0,3	0,0	0,0	0,0	+0,1	+0,1	0,0	0,0	-0,1
20	10,7	-2,8	-2,5	-3,2	-2,6	-2,6	-3,0	-2,9	-2,9
21	27,3	-2,6	-4,9	-4,2	-6,8	-5,7	-9,3	-9,5	-12,9
22	0,3	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2
23	1,3	-0,6	-0,7	-0,9	-1,0	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1

Tab. 4b: Differenz der Reninaktivitäten zum Ausgangswert (ng/ml/h) bis 55 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte aus 3 Einzelmessungen.

t (min)	1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'	
	vor Injektion			nach Injektion					
Nr	von Atenolol								
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	190	172	132	161	132	150	126	138	132
2	413	286	264	258	272	242	220	154	154
3	202	139	168	168	140	168	39	101	152
4	548	594	516	462	452	360	355	344	301
5	230	191	170	181	163	181	157	158	163
6	90	80	75	70	30	25	35	80	40
7	20	20	40	40	40	20	20	20	20
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	302	352	308	297	242	280	275	269	269
9	197	179	171	184	202	179	137	178	179
10	162	215	204	204	215	181	180	126	120
11	272	186	186	192	225	179	245	199	193
12	60	80	70	80	50	60	80	50	60
13	100	114	132	160	142	122	84	60	70
14	150	120	120	120	100	100	60	80	80
15	90	100	130	80	100	100	120	110	90
16	170	150	160	190	90	100	120	110	170
17	130	200	110	120	100	110	90	90	70
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	317	388	309	441	341	329	299	241	241
19	172	111	116	116	94	94	67	94	116
20	430	410	430	488	523	435	441	447	350
21	400	415	390	350	380	296	300	280	270
22	15	40	40	20	10	35	30	30	30
23	40	70	80	100	100	100	100	100	100

Tab. 5a: Aldosteronkonzentrationen (pg/ml) von normotensiven Gesunden (n=7), Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6) vor und nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte aus 2 Einzelmessungen.

Ausgangswert		Differenzwert nach							
t (min)		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
Nr									
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	190	-18	-58	-29	-58	-40	-64	-52	-58
2	413	-127	-149	-155	-141	-171	-193	-259	-259
3	202	-63	-34	-34	-62	-34	-163	-101	-50
4	548	+46	-32	-86	-96	-188	-193	-204	-247
5	230	-39	-60	-49	-67	-49	-73	-72	-67
6	90	-10	-15	-20	-60	-65	-55	-10	-50
7	20	0	+20	+20	+20	0	0	0	0
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	302	+50	+6	-5	-60	-22	-27	-33	-33
9	197	-18	-26	-13	+5	-18	-60	-19	-18
10	162	+53	+42	+42	+53	+19	+18	-36	-42
11	272	-86	-86	-80	-47	-93	-27	-73	-79
12	60	+20	+10	+20	-10	0	+20	-10	0
13	100	+14	+32	+60	+42	+22	-16	-40	-30
14	150	-30	-30	-30	-50	-50	-90	-70	-70
15	90	+10	+40	-10	+10	+10	+30	+20	0
16	170	-20	-10	+20	-80	-70	-50	-60	0
17	130	+70	-20	-10	-30	-20	-40	-40	-60
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	317	+71	+82	+124	+24	+12	-18	-76	-76
19	172	-61	-56	-56	-78	-78	-105	-78	-56
20	430	-20	0	+58	+93	+5	+11	+17	-80
21	400	+15	-10	-50	-20	-104	-100	-120	-130
22	15	+25	+25	+5	-5	+20	+15	+15	+15
23	40	+30	+40	+60	+60	+60	+60	+60	+60

Tab. 5b: Differenz der Aldosteronkonzentrationen zum Ausgangswert (pg/ml) bis 55 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte aus 2 Einzelmessungen.

t (min)	1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'	
	vor Injektion			nach Injektion					
Nr	von Atenolol								
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	135	140	130	135	135	130	135	140	140
2	150	160	165	170	160	170	170	170	180
3	150	150	150	150	150	145	145	150	160
4	120	110	110	105	105	105	95	95	100
5	130	140	140	140	145	140	145	145	150
6	160	155	155	150	150	145	145	145	150
7	155	155	150	150	150	150	155	155	160
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	180	200	185	185	185	180	180	180	180
9	180	170	175	170	170	175	175	175	180
10	165	165	160	155	155	165	175	170	170
11	210	200	200	190	195	195	195	195	200
12	180	175	165	165	165	160	160	170	170
13	175	170	165	165	165	160	155	150	155
14	185	170	165	160	160	150	150	155	155
15	185	180	170	170	165	165	170	170	170
16	205	180	180	175	170	170	175	175	175
17	175	175	170	170	170	170	165	160	165
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	215	215	210	210	205	200	200	200	200
19	200	200	195	195	190	190	190	195	195
20	250	240	235	230	220	220	220	220	205
21	280	270	270	270	270	270	265	260	270
22	190	195	200	200	205	195	195	195	190
23	170	175	175	175	170	170	170	170	170

Tab. 6a: Systolische Blutdruckwerte (mmHg) von normotensiven Gesunden (n=7), Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6) vor und nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

t (min)	Ausgangswert	Differenzwert nach							
		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
Nr									
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	135	+5	-5	0	0	-5	0	+5	+5
2	150	+10	+15	+20	+10	+20	+20	+20	+30
3	150	0	0	0	0	-5	-5	0	+10
4	120	-10	-10	-15	-15	-15	-25	-25	-20
5	130	+10	+10	+10	+15	+10	+15	+15	+20
6	160	-5	-5	-10	-10	-15	-15	-15	-10
7	155	0	-5	-5	-5	-5	0	0	+5
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	180	+20	+5	+5	+5	0	0	0	0
9	180	-10	-5	-10	-10	-5	-5	-5	0
10	165	0	-5	-10	-10	0	+10	+5	+5
11	210	-10	-10	-20	-15	-15	-15	-15	-10
12	180	-5	-15	-15	-15	-20	-20	-10	-10
13	175	-5	-10	-10	-10	-15	-20	-25	-20
14	185	-15	-20	-25	-25	-35	-35	-30	-30
15	185	-5	-15	-15	-20	-20	-15	-15	-15
16	205	-25	-25	-30	-35	-35	-30	-30	-30
17	175	0	-5	-5	-5	-5	-10	-15	-10
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	215	0	-5	-5	-10	-15	-15	-15	-15
19	200	0	-5	-5	-10	-10	-10	-5	-5
20	250	-10	-15	-20	-30	-30	-30	-30	-45
21	280	-10	-10	-10	-10	-10	-15	-20	-10
22	190	+5	+10	+10	+15	+5	+5	+5	0
23	170	+5	+5	+5	0	0	0	0	0

Tab. 6b: Differenz der systolischen Blutdruckwerte zum Ausgangswert (mmHg) bis 55 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

t (min)		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'	
		vor Injektion			nach Injektion					
Nr		von Atenolol								
Probanden mit normalem Blutdruck										
1		80	80	75	80	80	75	80	85	80
2		80	90	90	95	90	95	95	95	100
3		80	80	80	80	80	75	75	80	80
4		70	65	70	65	65	65	55	50	55
5		90	95	90	90	95	90	95	95	100
6		65	65	65	65	65	60	60	60	65
7		75	75	70	70	70	70	75	75	80
Probanden mit essentieller Hypertonie										
8		90	95	90	100	100	95	90	90	90
9		110	105	105	110	110	105	105	105	105
10		80	75	80	70	80	80	85	80	85
11		115	110	110	100	105	105	105	110	110
12		85	80	70	70	70	65	65	75	75
13		105	95	95	95	95	95	90	90	95
14		95	85	80	80	80	75	75	80	80
15		95	90	85	85	85	85	90	90	90
16		100	90	90	85	80	80	85	85	85
17		100-	100	100	100	100	100	95	90	95
Probanden mit renaler Hypertonie										
18		110	110	110	110	105	100	100	100	100
19		105	105	105	105	100	100	100	105	105
20		110	105	100	100	100	100	100	100	105
21		140	130	130	130	130	130	130	130	130
22		95	100	100	100	100	100	100	100	95
23		105	110	105	105	105	105	105	105	110

Tab. 7a: Diastolische Blutdruckwerte (mmHg) von normotensiven Gesunden (n=7), Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6) vor und nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

t (min)	Ausgangswert	Differenzwert nach							
		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
Nr									
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	80	0	-5	0	0	-5	0	+5	0
2	80	+10	+10	+15	+10	+15	+15	+15	+20
3	80	0	0	0	0	-5	-5	0	0
4	70	5	0	-5	-5	-5	-15	-20	-15
5	90	+5	0	0	+5	0	+5	+5	+10
6	65	0	0	0	0	-5	-5	-5	0
7	75	0	-5	-5	-5	-5	0	0	+5
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	90	+5	0	+10	+10	+5	0	0	0
9	110	-5	-5	0	0	-5	-5	-5	-5
10	80	-5	0	-10	0	0	+5	0	+5
11	115	-5	-5	-15	-10	-10	-10	-5	-5
12	85	-5	-15	-15	-15	-20	-20	-10	-10
13	105	-10	-10	-10	-10	-10	-15	-15	-10
14	95	-10	-15	-15	-15	-20	-20	-15	-15
15	95	-5	-10	-10	-10	-10	-5	-5	-5
16	100	-10	-10	-15	-20	-20	-15	-15	-15
17	100	0	0	0	0	0	-5	-10	-5
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	110	0	0	0	-5	-10	-10	-10	-10
19	105	0	0	0	-5	-5	-5	0	0
20	110	-5	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-5
21	140	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10
22	95	+5	+5	+5	+5	+5	+5	+5	0
23	105	+5	0	0	0	0	0	0	+5

Tab. 7b: Differenz der diastolischen Blutdruckwerte zum Ausgangswert (mmHg) bis 55 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

t (min)		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
		vor Injektion			nach Injektion				
Nr		von Atenolol							
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	95	100	95	95	95	95	100	105	105
2	110	120	125	125	125	130	125	130	130
3	105	105	105	100	100	95	100	105	110
4	90	85	85	80	80	75	70	70	70
5	110	115	115	115	115	115	115	120	120
6	90	90	95	95	95	90	90	90	95
7	100	100	95	95	95	95	100	100	100
Probanden mit essentieller Hypertonie									
8	125	130	130	135	125	125	120	125	125
9	135	125	130	130	125	130	130	130	130
10	105	105	105	100	105	105	105	100	105
11	145	135	135	135	140	135	135	140	145
12	105	100	100	100	100	95	95	100	100
13	135	130	120	120	120	120	115	115	120
14	120	110	105	105	105	100	100	100	100
15	130	125	120	120	115	115	115	115	115
16	130	115	115	110	110	110	110	110	110
17	130	130	130	130	130	130	125	120	125
Probanden mit renaler Hypertonie									
18	145	145	145	140	140	140	140	135	135
19	140	140	140	140	140	140	140	140	140
20	155	155	155	150	145	140	140	140	145
21	185	180	180	180	180	180	180	180	180
22	130	135	140	140	140	140	140	140	135
23	140	140	135	135	135	130	130	135	140

Tab. 8a: Arterielle Mitteldruckwerte (mmHg) von normotensiven Gesunden (n=7), Patienten mit essentieller Hypertonie (n=10) und Patienten mit renaler Hypertonie (n=6) vor und nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

Ausgangswert		Differenzwert nach							
t (min)		1'	5'	10'	15'	25'	35'	45'	55'
Nr									
Probanden mit normalem Blutdruck									
1	95	+5	0	0	0	0	+5	+10	+10
2	110	+10	+15	+15	+15	+20	+15	+20	+20
3	105	0	0	-5	-5	-10	-5	0	+5
4	90	-5	-5	-10	-10	-15	-20	-20	-20
5	110	+5	+5	+5	+5	+5	+5	+10	+10
6	90	0	+5	+5	+5	0	0	0	+5
7	100	0	-5	-5	-5	-5	0	0	0

Probanden mit essentieller Hypertonie

8	125	+5	+5	+10	0	0	-5	0	0
9	135	-10	-5	-5	-10	-5	-5	-5	-5
10	105	0	0	-5	0	0	0	-5	0
11	145	-10	-10	-10	-5	-10	-10	-5	0
12	105	-5	-5	-5	-5	-10	-10	-5	-5
13	135	-5	-15	-15	-15	-15	-20	-20	-15
14	120	-10	-15	-15	-15	-20	-20	-20	-20
15	130	-5	-10	-10	-15	-15	-15	-15	-15
16	130	-15	-15	-20	-20	-20	-20	-20	-20
17	130	0	0	0	0	0	-5	-10	-5

Probanden mit renaler Hypertonie

18	145	0	0	-5	-5	-5	-5	-10	-10
19	140	0	0	0	0	0	0	0	0
20	155	0	0	-5	-10	-15	-15	-15	-10
21	185	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5
22	130	+5	+10	+10	+10	+10	+10	+10	+5
23	140	0	-5	-5	-5	-10	-10	-5	0

Tab. 8b: Differenz der arteriellen Mitteldruckwerte zum Ausgangswert (mmHg) bis 55 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Atenolol.

7. Literaturverzeichnis

1. Aberg, H.: Plasma Renin Activity after the Use of a New Beta-Adrenergic Blocking Agent (I.C.I. 66, 082)
Int. J. Clin. Pharmacol. 9 (1974), 98 - 100
2. Amery, A.,
Billiet, L.,
Pagard, R.: Beta Receptors and Renin Release
New Engl. J. Med. 290 (1974), 284
3. Amery, A.,
Pagard, R.,
Lijnen, P.,
Reybrouck, T.: Atenolol and Plasma Renin Concentration in Hypertensive Patients
Postgrad. Med. J. 53, Suppl. 3 (1977), 116 - 119
4. Aström, H.,
Vallin, H.: Effect of a New Beta-Adrenergic Blocking Agent, ICI 66082, on Exercise Haemodynamics and Airway Resistance in Angina Pectoris
Brit. Heart J. 36 (1974), 1194 - 1200
5. Barajas, L.: The Innervation of the Juxta-glomerular Apparatus
Lab. Invest. 13 (1964), 916 - 929

6. Bloch, R. B.,
Velly, J.,
Bousquet, P.,
Schwartz, J.:
"Zum Wirkungsmechanismus einiger
Beta-Blocker auf medullär ver-
mittelte Kreislaufwirkungen" in
Beta-adrenerge Blocker und Hoch-
druck
Internationales Symposium Rottach-
Egern/Tegernsee 1975
Herausgegeben von Ganten, D.,
Dietz, R., Lüth, B., Gross, F.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1976, 143 - 147
7. Bravo, E. L.,
Tarazi, R. C.,
Dustan, H. P.:
On the Mechanism of Suppressed
Plasma-Renin Activity during β -
adrenergic Blockade with Pro-
pranolol
J. Lab. Clin. Med. 83 (1974),
119 - 128
8. Brunner, H. R.,
Chang, P.,
Wallach, R.,
Sealey, J. E.,
Laragh, J. H.:
Angiotensin II Vascular Receptors:
Their Avidity in Relationship to
Sodium Balance, the Autonomic
Nervous System, and Hypertension
J. Clin. Invest. 51 (1972),
58 - 67
9. Brunner, H. R.,
Laragh, J. H.,
Baer, L.,
Newton, M. A.,
Goodwin, F. T.,
Krakoff, L. R.,
Bard, R. H.,
Bühler, F. R.:
Essential Hypertension: Renin and
Aldosterone, Heart Attack and Stroke
New Engl. J. Med. 286 (1972),
441 - 449

10. Brunner, H. R.,
Gavras, H.,
Laragh, J. H.,
Keenan, R.:
*Hypertension in Man. Exposure of
the Renin and Sodium Components
Using Angiotensin II Blockade*
Circ. Res. 34, Suppl. I (1974),
35 - 43
11. Bühler, F. R.,
Laragh, J. H.,
Baer, L.,
Vaughan, E. D.,
Brunner, H. R.:
*Propranolol Inhibition of Renin
Secretion*
New Engl. J. Med. 287 (1972),
1209 - 1214
12. Bühler, F. R.,
Laragh, J. H.,
Vaughan, E. D.,
Brunner, H. R.,
Gavras, H.,
Baer, L.:
*Antihypertensive Action of Pro-
pranolol*
Amer. J. Cardiol. 32 (1973),
511 - 522
13. Bühler, F. R.:
*Essentielle Hypertonie: Renin und
Aldosteron, Schlüssel zu Patho-
genese und Therapie?*
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974),
1013 - 1022
14. Bühler, F. R.,
Marbet, G.,
Patel, U.,
Burkart, F.:
*Renin-Suppressive Potency of
Various Beta-Adrenergic Blocking
Agents at Supine Rest and during
Upright Exercise*
Clin. Sci. Mol. Med. 48 (1975),
61 - 64

15. Bühler, F. R.,
Burkart, F.,
Lütold, B. E.,
Küng, M.,
Marbet, G.,
Pfisterer, M.:
Antihypertensive Beta Blocking
Action as Related to Renin and
Age: a Pharmacologic Tool to
Identify Pathogenetic Mechanism
in Essential Hypertension
Amer. J. Cardiol. 36 (1975),
653 - 669
16. Bühler, F. R.:
Das Renin-Aldosteron-Zusammenspiel
Therapiewoche 25 (1975), 4270 -
4280
17. Bühler, F. R.:
"Antihypertensive Wirkung von
Beta-Blockern in Abhängigkeit von
Renin-Aktivität und Alter bei
essentiellen Hochdruck" in
Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck
Internationales Symposium Rottach-
Egern/Tegernsee 1975
Herausgegeben von Ganten, D.,
Dietz, R., Lüth, B., Gross, F.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1976, 88 - 99
18. Bühler, F. R.:
Essentielle Hypertonie: adre-
nerges Kontrollsystem, Renin-
Angiotensin-Effektorachse, Niere
und Alter
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976),
1798 - 1806

19. Burkart, F.,
Bühler, F. R.,
Pfisterer, M.,
Küng, M.:
Belastungshämodynamik und Renin
vor und nach akuter Beta-Blockade
bei Patienten mit essentieller
Hypertonie
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976),
1732 - 1735
20. Castenfors, J.,
Johansson, H.,
Örö, L.:
Effect of Alprenolol on Blood
Pressure and Plasma Renin Activity
in Hypertensive Patients
Acta med. scand. 193 (1973),
189 - 195
21. Chinn, R. H.,
Düsterdieck, G.:
The Response of Blood Pressure to
Infusion of Angiotensin II:
Relation to Plasma Concentration of
Renin and Angiotensin II
Clin. Sci. 42 (1972), 489 - 504
22. Cohen, E. L.,
Grim, C. E.,
Conn, J. W.,
Blough, W. M.,
Gujer, R. B.,
Kem, D. C.,
Lucas, C. P.:
Accurate and Rapid Measurement of
Plasma Renin Activity by Radio-
immunoassay
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971),
1025 - 1038
23. Conway, J.:
Beta Adrenergic Blockade and
Hypertension
Modern Trends in Cardiology 3
(1975), 376 - 403

24. Conway, J., *The Antihypertensive Effect of*
Amery, A.: *Propranolol and Other Beta-*
 Adrenoceptor Antagonists

 Symposion "Beta-Blocker in der
 Hypertoniebehandlung"
 Klinische Pharmakologie 1975,
 1 - 24
25. Coote, J. H., *Effect of Renal Nerve Stimulation,*
 Johns, E. J., *Renal Blood Flow and Adrenergic*
 MacLeod, V. H., *Blockade on Plasma Renin Activity*
 Singer, B.: *in the Cat*

 J. Physiol. 226 (1972), 15 - 36
26. Davis, J. O.: *The Control of Renin Release*

 Amer. J. Med. 55 (1973),
 333 - 350
27. Dickinson, C. J., *Mechanism Involved in the*
 Yu, R.: *Progressive Pressor Response to*
 Very Small Amounts of Angiotensin
 in Conscious Rabbits

 Circ. Res. 21, Suppl. 2 (1976),
 157 - 163
28. Distler, A.: *Renin-Angiotensin-Aldosterone-*
 System bei der essentiellen Hyper-
 tonie

 Med. Klin. 70 (1975), 691 - 697

29. Dollery, C. T.,
Lewis, P. J.,
Myers, M. G.,
Reid, L.:
*Central Hypotensive Effect of
Propranolol in the Rabbit*
Brit. J. Pharmacol. 48 (1973),
343
30. Doyle, A. E.,
Jerums, G.,
Johnston, C. I.,
Louis, W. J.:
*Plasma Renin Levels and Vascular
Complications in Hypertension*
Brit. Med. J. 2 (1973), 206 - 207
31. Fagard, R.,
Amery, A.,
Deplaen, J. F.,
Lijnen, P.,
Missotten, A.:
*Plasma Renin Concentration and the
Hypotensive Effect of Bendrofluazide
and of Atenolol*
Clin. Sci. Mol. Med. 51 (1976),
215 - 217
32. Ferrario, C. M.,
Gildenberg, P. L.,
McCubbin, J. W.:
*Cardiovascular Effects of Angio-
tensin Mediated by the Central
Nervous System*
Circ. Res. 30 (1972), 257 - 262
33. Forsyth, R. P.,
Hoffbrand, B. I.,
Melmon, K. L.:
*Hemodynamic Effects of Angiotensin
in Normal and Environmentally
Stressed Monkeys*
Circulation 44 (1971), 119 - 129
34. Ganong, W. F.:
*"Effects of Sympathic Activity and
ACTH on Renin and Aldosterone
Secretion" in*
Hypertension 1972
Edited by Genest, J. and Koiw, E.
Springer Verlag Berlin 1972,
4 - 14

35. Goldblatt, H., The Production of Persistent
Lynch, J., Elevation of Systolic Blood Pressure
Hanzal, R. F., by Means of Renal Ischemia
Summerville, W. W.: J. Exp. Med. 59 (1934), 347 - 377
36. Gootman, P. M., Efferent Splanchnic Activity and
Cohen, M. I.: Systemic Arterial Pressure

Amer. J. Physiol. 219 (1970),
897 - 903
37. Gutgesell, H.: Impedanzkardiographische Unter-
suchungen zur akuten Wirkung von
Atenolol bei essentieller und
renaler Hypertonie

Dissertationsschrift, Erlangen,
Friedrich-Alexander-Universität
1981
38. Hansson, L.: Beta-Adrenergic Blockade in
Essential Hypertension

Acta med. scand. Suppl. 550 (1973),
1 - 40
39. Hansson, L., The Effect of Propranolol on Plasma
Zweifler, A. J.: Renin Activity and Blood Pressure
in Mild Essential Hypertension

Acta med. scand. 195 (1974),
397 - 401
40. Hollifield, J. W., Proposed Mechanism of Propranolol's
Sherman, K., Antihypertensive Effect in Essential
Vander Zwagg, R., Hypertension
Shand, D. G.: New Engl. J. Med. 295 (1976),
68 - 73

41. Johnson, J. A., *Angiotensin II: Important Role in*
Davis, J. O.: *the Maintenance of Arterial Blood*
 Pressure
 Science 179 (1973), 906 - 907
42. Joy, M. D., *Evidence that the Area Postrema*
Lowe, R. D.: *Mediates the Central Cardiovascular*
 Response to Angiotensin II
 Nature 228 (1970), 1303 - 1304
43. Karlberg, B. E., *Different Antihypertensive Effect*
Tolagen, K.: *of Beta-Blocking Drugs in Low and*
 Normal-High Renin Hypertension
 Amer. J. Cardiol. 60 (1976),
 891 - 896
44. Karlberg, B. E., *Renin Concentration and Effects of*
Kagedal, B., *Propranolol and Spironolactone in*
Tegler, L., *Patients with Hypertension*
Tolagen, K.: *Brit. Med. J.* 1 (1976), 251 - 254
45. Khairallah, P. A.: *Action of Angiotensin on Adrenergic*
 Nerve Endings: Inhibition of
 Norepinephrine Uptake
 Fed. Proc. 31 (1972), 1351 - 1357
46. Kley, R., *Differenzierung der essentiellen*
Lommel, H.: *Hypertonie*
 Dtsch. med. Wschr. 47 (1976),
 1739 - 1740

47. Klumpp, F., Die Behandlung der essentiellen
 Braun, B., Hypertonie mit Propranolol
 Klaus, D., Dtsch. med. Wschr. 41 (1976),
 Lemke, R., 1482 - 1488
 Zehner, J.:
48. Koch-Weser, J.: Non-Beta-Blocking Actions of Pro-
 pranolol
 New Engl. J. Med. 293 (1975),
 988 - 990
49. Laragh, J. H., Renin, Angiotensin and Aldosterone
 Baer, L., System in Pathogenesis and Manage-
 Brunner, H. R., ment of Hypertensive Vascular
 Bühler, F. R., Disease
 Sealey, J. E., Amer. J. Med. 52 (1972), 633 - 652
 Vaughan, E. D.:
50. Laragh, J. H.: Vasoconstriction-Volume Analysis
 for Understanding and Treating
 Hypertension: The Use of Renin
 and Aldosterone Profiles
 Amer. J. Med. 55 (1973), 261 - 274
51. Laragh, J. H.: Propranolol, Renin and Hypertension:
 A Review
 Postgrad. Med. J. 52, Suppl. 4
 (1976), 109 - 115

52. Leonetti, G.,
Mayer, G.,
Morganti, A.,
Terzoli, Z. A.,
Morselli, P. L.,
DiSalle, E.,
Chidsey, C. A.:
*Suppression of Plasma Renin
Activity and Hypotensive Action
of Propranolol in Essential
Hypertensive Patients*
Europ. J. Clin. Invest. 4 (1974),
349
53. Leonetti, G.,
Mayer, G.,
Morganti, A.,
Terzoli, L.,
Zanchetti, A.,
Bianchetti, G.,
Morselli, P. L.,
Chidsey, C. A.:
*Hypotensive and Renin-Suppressing
Activities of Propranolol in
Hypertensive Patients*
Clin. Sci. Mol. Med. 48 (1975),
491 - 499
54. Lichtlen, P.,
Amende, I.,
Simon, R.,
Engel, H.-J.,
Hundeshagen, H.:
*Left Ventricular Function and
Regional Blood Flow after Atenolol
in Normals and Patients with
Coronary Artery Disease*
Postgrad. Med. J. 53, Suppl. 3
(1977), 85 - 89
55. Lijnen, P.,
Amery, A.,
DePlaen, J. F.,
Fagard, R.:
*"Blutdrucksenkende Wirkung und
Plasma-Renin-Konzentration während
der Behandlung von Hypertonikern
mit Atenolol oder Propranolol" in
Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck
Internationales Symposium Rottach-
Egern/Tegernsee 1975
Herausgegeben von Ganten, D.,
Dietz, R., Lüth, B., Gross, F.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
100 - 112*

61. Oparil, S., The Renin-Angiotensin System
 Haber, E.: (First of two Parts)

 New Engl. J. Med. 291 (1974),
 389 - 401
62. Pettinger, W. A., Renin Release, Saralasin and the
 Mitchell, H. C.: Vasodilator-Beta-Blocker Drug
 Interaction in Man

 New Engl. J. Med. 292 (1975),
 1214 - 1217
63. Philipp, Th., Sympathikusaktivierbarkeit und
 Cordes, U., blutdrucksenkende Wirkung einer
 Distler, A.: Beta-Rezeptorenblockade bei
 essentieller Hypertonie

 Dtsch. med. Wschr. 102 (1977),
 569 - 574
64. Prichard, B. N. C., Use of Propranolol (Inderal) in
 Gillam, P. M. S.: Treatment of Hypertension

 Brit. Med. J. 2 (1964), 725 - 727
65. Reid, J. L., Cardiovascular Effects of Intra-
 Lewis, P. J., cerebroventricular d-, l- and dl-
 Myers, M. G., Propranolol in the Conscious Rabbit
 Dollery, C. T.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 188
 (1974), 394 - 399
66. Rettig, R., Blutdruckverhalten und Renin-
 Ganten, D., sekretion bei elektrischer Stimu-
 Stock, G.: lation des zentralen Teiles des
 Mandelkerns

 Therapiewoche 44 (1977), 7792

67. Richardson, D.,
Stella, A.,
Leonetti, G.,
Bartorelli, A.,
Zanchetti, A.: Mechanism of Renal Release of
Renin by Electrical Stimulation
of the Brainstem in the Cat
Circ. Res. 34 (1974), 425 - 434
68. Roth, R. H.: Action of Angiotensin on Adre-
nergic Nerve Endings: Enhancement
of Norepinephrine Biosynthesis
Fed. Proc. 31 (1972), 1358 - 1364
69. Scroop, G. C.,
Katic, F.,
Joy, M. D.,
Lowe, R. D.: Importance of Central Vasomotor
Effects in Angiotensin-induced
Hypertension
Brit. Med. J. 1 (1971), 324 - 326
70. Shand, D.: In Panel Discussion
Postgrad. Med. J. 52, Suppl. 4
(1976), 121 - 123
71. Skrabal, F.: Unterschiedliches Verhalten der
Plasmareninaktivität nach Pro-
pranolol bei essentieller und
renaler Hypertonie
Klin. Wschr. 53 (1975), 629 - 632
72. Skrabal, F.,
Margreiter, R.,
Stampfel, G. O.,
Rössler, R.,
Hammerer, I.,
Spielberger, M.,
Flora, G.,
Dittrich, P.: Renin und Renale Hypertonie
Nieren- und Hochdruckkrankheiten
1 (1976), 1 - 14

73. SORIN Biomedica Radioimmunoassay for Aldosterone
ALDOK/1FU/INF/B 75 1975, 1 - 21
74. Stokes, G. S., β -Blockers and Plasma Renin
Weber, M. A., Activity in Hypertension
Thornell, I. R.: Brit. Med. J. 1 (1974), 60 - 62
75. Streeten, D. H. P., Use of an Angiotensin II Antagonist
Anderson, G. H., (Saralasin) in the Recognition of
Freiberg, J. M., "Angiotensinogenic" Hypertension
Dalakos, T. G.: New Engl. J. Med. 292 (1975),
657 - 662
76. Stroobandt, R., Are Patients with Essential Hyper-
Fagard, R., tension and Low Renin Protected
Amery, A. K. P. C.: against Stroke and Heart Attack?
Amer. Heart J. 86 (1973),
781 - 787
77. Stumpe, K. O., Renin, Aldosterone and Arterial
Kolloch, R., Pressure Responses to Acute β -
Graman, W., adrenergic Receptor Blockade in
Vetter, H., Hypertensive Patients
Ressel, Ch., Klin. Wschr. 54 (1976), 775 - 782
Higuchi, M.,
Krück, F.:
78. Tobert, J. A., The Effect in Man of (+)- Pro-
Slater, J. D. H., pranolol and Racemic Propranolol
Fogelman, F., on Renin Secretion Stimulated by
Lichtman, S. L., Orthostatic Stress
Kurtz, A. B., Clin. Sci. 44 (1973), 291 - 295
Payne, N. N.:

79. Vander, A. J.: *Effect of Catecholamines and the Renal Nerves on Renin Secretion in Anesthetized Dogs*
Amer. J. Physiol. 209 (1965),
659 - 662
80. Wagermark, J., *Sympathetic Innervation of the*
Ungerstedt, U., *Juxtaglomerular Cells of the Kidney*
Ljungqvist, A.: *Circ. Res.* 22 (1968), 149 - 153
81. Weber, M. A., *Comparison of the Effects on Renin*
Stokes, G. S., *Release of Beta Adrenergic Anta-*
Gain, J. M.: *gonists with Differing Properties*
J. Clin. Invest. 54 (1974),
1413 - 1419
82. Weidmann, P., *Beziehungen zwischen Blutdruck,*
Beretta-Piccoli, C., *Blutvolumen, Plasma-Renin und*
Ziegler, W., *Urin-Katecholaminen während Beta-*
Hirsch, D., *blockade bei essentieller Hypertonie*
De Châtel, R., *Klin. Wschr.* 54 (1976), 765 - 773
Reubi, F. C.:
83. Wessels, F., *Hochdrucktherapie mit Timolol,*
Heinze, A., *einem neuen Betablocker*
Werth, H. W.: *Med. Klin.* 72 (1977), 1689 - 1695
84. Witzgall, H., *Vergleichende Studie zum anti-*
Klaus, D., *hypertensiven Effekt von Propranolol*
Braun, B., *und Metoprolol und über die Kombi-*
Ebel, H., *nation von β -Rezeptorenblockern mit*
Hassan-Ali, S., *Saluretika (Triamteren und Hydro-*
Kunz, B., *chlorothiazid)*
Zehner, J., *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*
Baltzer, G.: *4 (1977), 121 - 129*

85. Zimmermann, B. G., *Action of Angiotensin on Vascular*
Gomer, S. K., *Adrenergic Nerve Endings:*
Chia Liao, J.: *Facilitation of Norepinephrine*
 Release
Fed. Proc. 31 (1972), 1344 - 1364

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr. Grabner möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und seine Beratung bei der Abfassung des Manuskripts sehr herzlich danken, Herrn Professor Dr. Demling für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Denkl und Schwester Elisabeth Schwarzmann für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und Herrn Diplomphysiker R. Neuwirth für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Schließlich möchte ich meinem Kommilitonen Helmuth Gutgesell für die gute Zusammenarbeit während der praktischen Versuche recht herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 5. Juli 1953 wurde ich als Sohn des Zimmermanns Christian Goller und seiner Ehefrau Martha, geb. Drechsel, in Hof/Saale geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Steinbach, 1963 trat ich in das Schillergymnasium Hof ein. Dort legte ich 1972 die Reifeprüfung ab. Im Herbst 1972 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, welches ich im Oktober 1978 mit dem III. Staatsexamen abschloß. Im November 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Von Januar 1979 bis März 1980 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Rehabilitationsklinik Franken der BfA in Bad Steben, von April bis Dezember 1980 auf der Inneren Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses Kulmbach. Von Januar 1981 bis März 1982 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr als Truppenarzt im Panzer-grenadierbataillon 102 in Bayreuth. Seit April 1982 war ich wieder auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Kulmbach beschäftigt, im November 1982 wechselte ich auf die Chirurgische Abteilung.

